

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 170

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre, Marie, André VERGEZ
né le 8 octobre 1931 à Rennes (I. et V.)

Diplômé de Bactériologie, d'Immunologie Générale
et de Sérologie à l'Institut Pasteur de Paris

Assistant à la Chaire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1964

LA LYSOTYPIC DES STAPHYLOCOQUES

SON APPLICATION EN EPIDEMIOLOGIE

Président :

M. FASQUELLE

Professeur

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre, Marie, André VERGEZ
né le 8 octobre 1931 à Rennes (I. et V.)

Diplômé de Bactériologie, d'Immunologie Générale
et de Sérologie à l'Institut Pasteur de Paris

Assistant à la Chaire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA LYSOTYPIE DES STAPHYLOCOQUES

SON APPLICATION EN EPIDEMIOLOGIE

Président :

M. FASQUELLE

Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) GOUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAÏ (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUBART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BADILLO Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICANACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBAND (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Maladies infectieuses	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.)		
Médecine du travail	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neuro-chirurgie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	
Neurologie			
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Grand Père,

Le Docteur Pierre VERGEZ, in memoriam

A Mon Père,

Le Médecin Général Roger VERGEZ

A ma Mère,

Qu'ils voient dans ce travail le
très modeste témoignage de ma
gratitude.

A ma Femme,

A mes Enfants,

Avec toute mon affection.

A tous les Miens.

A tous mes Amis.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Qui, par son enseignement et son rayonnement, nous a communiqué sa foi dans la discipline que nous avons choisie,

Qui nous a fait le très grand honneur de nous accueillir dans son service, de nous conseiller et d'accepter la Présidence de cette thèse qu'il nous a inspirée.

En le priant de bien vouloir accepter l'hommage respectueux de notre reconnaissance et de notre très profond dévouement.

A Monsieur le Docteur R. WAHL,
Monsieur le Docteur P. NICOLLE,
Monsieur le Docteur J. PILLET,

à qui nous exprimons respectueusement
nos plus sincères remerciements pour
la très grande bienveillance qu'ils ont
bien voulu montrer à notre égard.

A Mademoiselle le Docteur J. FOUACE,

qui n'a jamais refusé de sacrifier un
temps précieux pour nous initier à ses
techniques et nous faire bénéficier de
sa haute compétence et que nous tenons
à remercier tout particulièrement.

A nos Maîtres de la Faculté,

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

A nos Maîtres de l'Institut Pasteur,

Aux membres de notre Jury.

AVANT - PROPOS

L'étude de la lysotypie du staphylocoque et de son application à l'épidémiologie exige de la part du médecin la connaissance d'une terminologie technique particulière assez peu répandue en dehors du Laboratoire, et seule capable de définir certains phénomènes biologiques.

Il a donc paru bon de rappeler très succinctement, pour faire mieux saisir le sens de cette terminologie, les connaissances élémentaires sur le bactériophage et la lyse bactériophagique qui serviront de base à la présente mise au point.

I - DECOUVERTE DU BACTERIOPHAGE

Frédéric William TWORT, en 1915 découvre la lyse transmissible des bactéries. Cultivant sur boîte de pétri des staphylocoques isolés de lymphé vaccinale glucérinée, il observe une dégénérescence de certaines colonies. Après filtration, il remarque que le filtrat n'est pas inactif mais, qu'au contraire, il donne par ensemencement sur une culture bactérienne en nappe des "plaques vitreuses". Il constate également que le nombre de ces plaques est inversement proportionnel à la dilution du filtrat. Il voyait dans ce "matériel auto-destructeur" soit un virus responsable d'une véritable maladie infectieuse des bactéries transmissible d'une colonie malade à une colonie saine, soit une enzyme secrétée par le germe.

Mais TXORT ne poursuivit pas ses recherches, sa découverte n'eut pas de suite et resta ignorée.

En 1917, Félix d'HERELLE, travaillant à l'Institut Pasteur de Paris, fit à l'Académie des Sciences une révélation qui étonna et enthousiasma le monde scientifique. Il venait de mettre en évidence, chez le "bacille de la dysenterie", l'existence d'une maladie infectieuse des bactéries qu'il attribue le premier à un virus auquel il donne le nom de "bactériophage". Cet agent était ultra-filtrable et pouvait provoquer des "taches vierges" en série sur une culture bactérienne ensemencée en nappe sur milieu solide.

II - LE CORPUSCULE BACTERIOPHAGIQUE

Les procédés d'ultra-filtration avait permis de donner au bactériophage une taille de 20 à 100 millièmes de millimètre de diamètre. Le microscope électronique, par les méthodes d'ombrage, et plus récemment par les techniques de coloration négative par l'acide phosphotungstique, a confirmé ces appréciations de taille et a en outre révélé la structure morphologique du corpuscule. Des études biochimiques enzymatiques et antigéniques ont permis en outre de préciser la nature de ses différents constituants.

Le bactériophage présente :

- une tête polyédrique constituée par une enveloppe protéique dans laquelle est pelotonnée une chaîne d'un seul acide nucléique, l'acide déoxyribonucléique. Celui-ci se distingue par la nature d'une de ses quatre bases : 5 - hydroxyméthylcytosine,

- une queue de nature protéique creusée en son centre d'un fin canalicule et entourée d'une enveloppe périphérique également protéique. La queue se termine par une plaque de structure fibrillaire.

Ces cinq différents éléments : acide nucléique et protéine de la tête, protéine (du cylindre central, du manchon périphérique, de la plaque terminale) de la queue sont antigéniques et permettent d'ob-

tenir par injection intraveineuse au lapin cinq antisérums spécifiques.

Aucun métabolisme propre n'a pu être décelé chez le bactériophage. Particule inerte, il ne peut se multiplier sans l'aide d'une bactérie.

III - RENCONTRE BACTERIE - BACTERIOPHAGE

Pour qu'il y ait attaque d'une bactérie par un bactériophage, c'est-à-dire pénétration puis inter-réaction du bactériophage et de la bactérie, il est nécessaire tout d'abord que cette bactérie appartienne à une espèce sensible aux bactériophages et ensuite qu'elle appartienne à une souche sensible à ce même bactériophage. Cette attaque peut aboutir à deux formes cliniques d'une même maladie : une forme aiguë ou une forme chronique. A chacune de ces formes correspond un cycle évolutif particulier du bactériophage : le cycle lytique et le cycle lysogénique.

A - Cycle lytique ou productif

L'attaque du bactériophage conduit à la lyse de la bactérie en quarante ou cinquante minutes avec libération d'un nombre élevé de bactériophages, identiques au premier.

Plusieurs phases successives, de dix minutes environ chacune, peuvent être observées :

- phase d'adsorption : Par l'extrémité de sa queue, le bactériophage, amené au contact de la bactérie par des phénomènes probablement électriques et non spécifiques, va entrer en contact avec la bactérie. Mais l'adsorption ne peut se réaliser que si la plaque terminale de la queue du phage trouve à la surface de la paroi bactérienne, un récepteur spécifique. Cette condition étant réalisée, l'étroite zone de paroi en contact avec le phage est digérée par une substance enzymatique spécifique, propre au phage et localisée au niveau de sa plaque terminale. Elle est capable de réagir avec une substance définie de la paroi bactérienne. Les récepteurs de paroi bactérienne sont spécifiques de l'espèce. Cependant ils peuvent être différents et multiples chez une même bactérie à l'intérieur de

l'espèce. Leur nombre chez une même bactérie permet l'adsorption simultanée de plusieurs phages différents. Si un changement brutal dans le patrimoine héréditaire par mutation se produit au niveau d'un récepteur, l'adsorption du phage correspondant ne peut plus se produire.

- phase de pénétration : Après digestion localisée de la paroi bactérienne, le bactériophage, par l'orifice à l'emporte-pièce ainsi réalisé, injecte dans la bactérie, par sa queue rétractile à la manière d'une seringue, l'acide désoxy-ribonucléique contenu dans sa tête.

- phase d'éclipse : Toute tentative pour mettre en évidence la présence du matériel infectieux injecté se révèle sans résultat. Cependant le métabolisme bactérien de synthèse aboutissant à l'élaboration de substances propres à la bactérie est stoppé et s'oriente vers la production de bactériophages. Le D.N.A. injecté prend la commande de cette synthèse qu'il utilise à son profit avec cette particularité qu'en cas d'attaques par plusieurs bactériophages, le D.N.A. d'un seul d'entre eux prend cette commande. Donc le virus ne se multiplie pas, il est en fait multiplié par la cellule.

- phase de maturation : La synthèse des éléments bactériophagiques continue, l'assemblage des têtes et des queues, fabriquées isolément, se réalise. L'examen au microscope électronique de la bactérie permet de reconnaître des têtes et des queues non encore appareillées ainsi que des corpuscules complets.

- phase de lyse : La paroi bactérienne éclate et 100 à 200 corpuscules, identiques à celui qui avait pénétré la bactérie, sont libérés dans le milieu extérieur et se trouvent prêts à infecter d'autres bactéries.

Au Laboratoire, cette lyse se traduit in vitro par l'éclaircissement d'une culture bactérienne en bouillon et la présence de plages stériles circulaires sur une culture bactérienne en nappe sur milieu solide.

B - Cycle réductif ou lysogénie

La mise en évidence et l'étude de ce cycle sont dues à une longue suite de travaux effectués à l'Institut Pasteur de Paris. La lyse rapide de la bactérie, ainsi que l'avaient démontrée E. et E. WOLMAN n'est pas en effet l'aboutissement obligatoire de la pénétration d'un bactériophage. Celle-ci peut, en effet, être suivie d'une phase de latence qui peut se prolonger à la descendance de la bactérie pendant laquelle une parfaite harmonie semble exister entre bactérie hôte et bactériophage. Travaillant au micromanipulateur, A. LWOFF et A. GUTMANN, étudièrent un clône bactérien, c'est-à-dire "l'ensemble d'individus issus d'un individu unique par voie végétative ou asexuée. Prélevant à chaque division, sous microscope, une bactérie fille, ils purent suivre dix-neuf divisions sans parvenir à déceler dans le milieu la présence de bactériophage. A la vingtième génération, ils assistèrent à l'éclatement de la bactérie et à la libération d'une centaine de bactériophages. Le facteur ou "unité" capable de transmettre ainsi héréditairement la faculté potentielle de fabriquer du bactériophage, fut appelé par eux "prophage". Les recherches de plusieurs auteurs, LEDERBERG, JACOB, WOLLMAN et LWOFF, aboutirent par la suite à faire de ce prophage un gène. Après pénétration, le D. N. A. du phage, au lieu de se répandre dans le cytoplasme bactérien et de commander la synthèse de bactériophages, se fixerait sur le chromosome bactérien et se diviserait avec lui lors des divisions bactériennes. La bactérie présentant cet état est dite lysogène. Une bactérie peut être lysogène pour plusieurs phages mais elle est immune contre toute réinfection par ces mêmes phages. Elle reste sensible à toute attaque d'autres phages. Ce cycle lysogénique peut cependant être interrompu par passage au cycle lytique, avec, sous la commande du prophage devenu actif, synthèse de bactériophages, lyse de la bactérie et libération de particules identiques. Si le taux d'apparition de cette modification brutale au sein de la bactérie lysogène est extrêmement faible dans la nature, on peut cependant obtenir in vitro, sous l'influence d'un choc inducteur comme l'exposition de cultures mi-

crobiennes aux rayons ultra-violetes par exemple, obtenir la lyse globale d'une population de bactéries lysogènes.

Les phages issus ainsi de bactéries lysogènes sont dits "tempérés". Leur pouvoir lytique est faible mais peut être adapté et exalté par passages en série sur une souche bactérienne appelée, suivant les auteurs : souches "de propagation", "de régénération", ou "de multiplication". Chaque passage permet la sélection des phages les plus actifs. Ceux-ci, suivant leur degré de virulence, sont qualifiés de phages "forts" ou "faibles".

L'étude de la lysogénie a permis la mise en évidence de certains phénomènes; parmi eux nous citerons la transduction et la conversion.

Dans le phénomène de transduction, le bactériophage, issu d'une bactérie lysée, a pris dans le génôme de cette bactérie donatrice une fraction de ses caractères génétiques. Il l'englobe, la protège et l'injecte à une bactérie dite réceptrice. Le D.N.A. de la bactérie donatrice, ainsi transmis à la descendance de la bactérie réceptrice, impose son information génétique propre et lui confère une propriété nouvelle, telle que l'utilisation d'un sucre ou la résistance à un antibiotique. Le bactériophage n'intervient en rien dans l'acquisition de ce nouveau caractère. Son rôle s'est limité à celui d'élément vecteur.

Dans le phénomène de conversion, la présence seule du prophage donne à la bactérie lysogène une propriété nouvelle qui disparaît avec élimination du prophage. Tel est le cas du bacille diphtérique dont le pouvoir de synthétiser la toxine est lié à la présence d'un prophage. Sur le plan pratique, la lysogénie peut être suspectée par l'indifférence d'une culture bactérienne à un ou plusieurs bactériophages. Elle est affirmée par la production de phages tempérés qui provoquent une lyse sur une souche sensible.

Ces notions sur le bactériophage et l'attaque bactériophagique des bactéries que nous venons de rappeler d'une manière schématique, ont eu en virologie l'importance considérable que l'on sait.

Elles ont également été exploitées pour nous apporter, dans le domaine des bactéries, des méthodes ayant pour but d'utiliser leur sensibilité spécifique aux phages pour aboutir, dans des vues épidémiologiques, à des sous-divisions d'espèce.

oOo

INTRODUCTION

Le staphylocoque tend à prendre une place de plus en plus importante dans la pathologie infectieuse. Maladie de l'individu, l'infection staphylococcique devient une maladie des collectivités à tel point qu'on a pu parler de "péril staphylococcique". A ce titre, elle relève, à côté des maladies contagieuses, de l'épidémiologie.

Une étude épidémiologique, cependant, ne peut être entreprise sur le seul diagnostic d'espèce. Or, les données morphologiques et biochimiques, et en particulier la présence nécessaire et suffisante de la coagulase, permettent seulement la distinction entre l'espèce pathogène (*staphylococcus aureus*) et l'espèce saprophyte (*staphylococcus epidermitis*).

Cette étude nécessite des subdivisions à l'intérieur de l'espèce pathogène.

Certes, quelques différenciations de souches peuvent être établies par l'étude des hémolysines, mais les trois seuls types hémolytiques existants α , β , et $\alpha\beta$ sont sujets à variation par suite de la survenue de mutants hémolytiques. Par contre, la constitution antigénique des staphylocoques et leur sensibilité aux bactériophages ont fourni les deux méthodes qu'il est possible d'utiliser pour la différenciation des souches à coagulase positive.

La méthode sérologique, la première en date, fut introduite

en 1935 par COWAN (46), en 1940 par CHRISTIE & KEOGH (34) et en 1945 par HOBBS (94). La fréquence des réactions croisées observées avec les antisérums, malgré les tentatives de saturation, a rapidement abouti à des problèmes si complexes que les chercheurs se sont vus contraints d'abandonner leurs travaux. Ceux-ci furent repris quelques années plus tard par PILLET à l'Institut Pasteur de Garches, qui, conservant les souches de COWAN, procéda à des absorptions sélectives et obtient ainsi des antisérums de plus en plus purifiés. De son côté, OEDING entreprit un travail analogue mais en utilisant des souches locales. Aussi, ces divergences d'origine de souches ont-elles abouti à l'élaboration de deux classifications sérologiques différant l'une de l'autre dans la dénomination des groupes.

Devant les difficultés rencontrées par les premiers sérologistes, les recherches s'orientèrent vers la méthode lysotypique, qui, depuis, évolue parallèlement à la sérotypie. Sous l'impulsion de certains auteurs elle est devenue capable d'apporter, dans l'épidémiologie du staphylocoque, des notions d'un intérêt majeur en cours de confirmation.

Néanmoins, l'importance des publications concernant ce sujet est telle, en particulier chez les anglo-saxons, que l'objet de cette thèse a été volontairement limité à la seule étude de la technique et de l'application de cette méthode à l'épidémiologie humaine, écartant même son application dans la thérapeutique des infections staphylococciques par le bactériophage.

Nous allons donc successivement envisager, dans la lysotypie des staphylocoques pathogènes :

- ses modalités techniques,
- son application en épidémiologie.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE

A la suite de la découverte de TWORT et de d'HERELLE, de nombreux chercheurs s'intéressent au bactériophage. La spécificité d'action du bactériophage sur certaines cellules bactériennes est mise en évidence et, très rapidement, cette spécificité est mise à profit pour la détermination de différentes souches à l'intérieur d'une même espèce. Ainsi est née la lysotypie.

Les recherches portent d'abord sur les Salmonelles. C'est d'ailleurs avec ces germes que la lysotypie a trouvé et conserve encore une de ses plus utiles et concluantes applications.

MARCUSE, en 1934 (131, 132), utilise, pour la première fois dans un but pratique, la possibilité d'adaptation des bactériophages. Etudiant l'action d'un bactériophage spécifique du bacille d'EBERTH sur un grand nombre de souches, il constate qu'un certain nombre de celles-ci ne sont pas sensibles au bactériophage. Il fait alors agir sur ces souches résistantes cinq bactériophages différents obtenus par adaptation. Il peut ainsi classer les Salmonella typhi en cinq groupes suivant leur sensibilité à ces différents phages, un sixième groupe correspondant aux souches insensibles. En même temps, d'ailleurs, il découvrait le mécanisme de l'adaptation des phages dont l'intérêt s'est, depuis, confirmé avec les importants travaux de NICOLLE en ce qui concerne le phage Vi II de Salmonella typhi. Ainsi était introduite pour la première fois

la notion de groupe phagique au sein d'une espèce bactérienne.

Avec CRAIGIE et ses collaborateurs (CRAIGIE & BRANDON 1936) (47)(CRAIGIE & YEN 1938)(48) la lysotypie devient une méthode précise et rigoureuse. CRAIGIE, en travaillant sur le phage spécifique Vi II de *Salmonella typhi*, sélectionne le phage, le modifie par passages sur des souches bactériennes bien déterminées en vue de réduire le nombre des cultures secondaires résistantes aux phages. En outre, il fait intervenir la notion de dilution critique en procédant à des dilutions croissantes du filtrat et en utilisant, à chaque isolement successif, la dilution la plus haute ayant donné la lyse complète.

Ainsi se trouve défini le schéma d'ensemble de la lysotypie avec ses éléments principaux :

I - Préparation des germes sensibles.

Isolement à l'intérieur de l'espèce bactérienne des souches diverses qui sont ensuite purifiées de manière à obtenir la certitude d'être en présence d'une population provenant d'un individu bactérien unique.

II - Préparation des phages

A - Isolement :

Soit à partir de souches lysogènes qu'il suffit de faire pousser en bouillon et dont le filtrat est prélevé après centrifugation.

B - Multiplication :

Par passages avec sélection des éléments les plus actifs en vue de l'obtention d'un titre maximum.

C - Titrage :

Par utilisation des dilutions croissantes et étude de la lyse sur un "gazon" bactérien.

D - Classification :

Suivant : - leur souche d'origine,
- leur souche d'entrainement

- l'aspect de la lyse sur milieu solide,
- leurs propriétés antigéniques par injection intraveineuse chez le lapin.

III - Exécution du "typing" proprement dit

°
° °

Jusqu'en 1938, l'intérêt de la lysotypie ne concernait que les Salmonelles, mais, avec WILLIAMS et TIMMINS (1938) (272) son application s'étend aux Staphylocoques. Avant ces deux auteurs, cependant, BURNET et LUSH (1935) (29) avaient entrepris des recherches semblables qui n'avaient pas été concluantes. WILLIAMS & TIMMINS ont été les premiers à entrevoir la notion de "phage fort" et "phage faible". Ils ont été les précurseurs de l'application de la lysotypie des Staphylocoques en épidémiologie en mettant en évidence dans les lésions osseuses d'enfants atteints d'ostéomyélite le même type phagique de Staphylocoque que celui rencontré dans le nez et la gorge. Bien que ce travail n'ait pas eu une importance technique et statistique suffisante, il aboutit cependant à diviser au moyen de quatre phages, les souches de Staphylocoques isolées en six types. Comme les auteurs l'avaient eux-même pressenti, ce travail fait déjà ressortir tout l'intérêt que la méthode présentera dans l'avenir.

FISK, en 1942, (70)(71) entreprend le premier un très important travail qui aboutit à la classification de 95 types de Staphylocoques au moyen de 27 bactériophages différents. Il montre, parallèlement, que ces bactériophages ne sont actifs que sur des staphylocoques pathogènes. Il perçoit l'extrême importance de la lysogénie chez les Staphylocoques en mettant en évidence son existence habituelle dans les cultures de ces germes. Il crée enfin sa mé-

thode des "réactions croisées" en vue d'isoler entre plusieurs souches, les unes sensibles, les autres résistantes à un phage donné, celles qui sont lysogènes de ce même phage. Grâce à sa méthode, FISK a pu établir avec certitude, au cours d'une expérimentation portant sur 30 malades, que ceux-ci étaient porteurs de 30 souches différentes mais que chacun d'eux était porteur d'une souche de même type. Par ailleurs, son travail montrait l'indépendance de la sensibilité aux bactériophages d'un staphylocoque par rapport à ses propriétés enzymatiques ou toxiques.

Tous ces travaux ne représentent, en fait, que l'ébauche de la lysotypie des Staphylocoques ; celle-ci ne verra son intérêt confirmé qu'avec la mise au point de techniques précises permettant des études épidémiologiques productives, la méthode anglo-saxonne et la méthode de l'école française.

oOo

CHAPITRE II.

LA LYSOTYPE DU STAPHYLOCOQUEI - TECHNIQUES

Première en date, en 1945, la méthode de WILSON & ATKINSON (273) s'est inspirée des travaux de CRAIGIE (47) (48). Modifiée par SMITH en 1948 (211)(212) puis par WILLIAMS & RIPPON en 1952 (270), elle est toujours utilisée surtout dans les pays de langue anglo-saxonne. Mais devant certaines insuffisances de cette technique, WAHL, avec LAPEYRE-MENSIGNAC en 1950 (252) (253) a été conduit d'abord à la compléter, puis, après une étude critique comparative de sa propre méthode et de celle de WILSON & ATKINSON, à concevoir avec Mlle FOUACE (246) une méthode personnelle tendant à une plus grande précision.

A - TECHNIQUE DE WILSON & ATKINSON

Jusqu'en 1945, les auteurs avec WILLIAMS et TIMMINS (272) FISK (70) (71) utilisèrent des lysats préparés empiriquement et non titrés. WILSON & ATKINSON mirent au point une méthode adaptée aux staphylocoques, permettant l'obtention contrôlée et le titrage des phages.

Les phages sont obtenus par la méthode croisée de FISK (70). Une culture en bouillon de staphylocoques supposée contenir des souches sensibles à un bactériophage et des souches lysogènes est étalée à la surface d'une gélose. Le lendemain on observe des plages de lyse en général discrètes, provoquées, sur les couches sensibles, par des bactériophages libérés des souches lysogènes.

On prélève une zone de lyse en découpant la gélose au scalpel. Ce fragment est dissout dans l'eau physiologique. Ce liquide est centrifugé; le surnageant contient les phages. Une goutte de surnageant est déposée sur des cultures en nappe obtenues avec les diverses souches isolées du bouillon d'origine. La culture présentant la lyse correspond au type sensible. Celle qui ne la présente pas correspond à la souche lysogène, résistante aux phages. Le type sensible est mis en culture avec le phage précédemment isolé, en milieu liquide. Après centrifugation et filtration, le filtrat est de nouveau testé en milieu solide sur le type sensible. L'opération est ainsi répétée jusqu'à obtention d'un pouvoir lytique élevé.

Après avoir obtenu ainsi dix huit phages différents, WILSON & ATKINSON procèdent à leur titrage. Le filtrat est dilué au dixième jusqu'à la dilution 1×10^{-6} en solution de RINGER. Une goutte de cette dilution est déposée sur une gélose en boîte de pétri préalablement ensemencée avec la souche sensible. La dilution retenue pour le "typing" est la "dilution test". Elle correspond à la plus grande dilution qui donne la lyse confluyente, c'est-à-dire une zone de lyse vierge de toute culture.

Le principe de la dilution test a été retenu dans la technique anglo-saxonne actuelle exposée par BLAIR & WILLIAMS, en 1961 (24) avec des modifications portant essentiellement sur la concentration des phages utilisés pour le typing.

Alors que WILSON & ATKINSON utilisaient la lyse confluyente, la technique anglo-saxonne actuelle consiste à utiliser la "Routing Test Dilution" ou R. T. D., c'est-à-dire la dilution la plus haute qui "échoue" juste pour donner une lyse confluyente. Il s'en suivrait une plus grande précision car la lyse presque confluyente est située dans une gamme de dilution beaucoup plus étroite que la lyse confluyente. Dans le cas particulier où aucune des six dilutions utilisées ne donnent pas la concentration requise pour obtenir la R. T. D., une simple extrapolation permet une approche suffisamment serrée.

Devant l'imprécision donnée néanmoins par cette méthode, WILLIAMS & RIPPON ont repris un des éléments du travail de WAHL & LAPEYRE-MENSIGNAC, en utilisant, comme le préconisaient ces auteurs, des suspensions phagiques non diluées, ou, plus exactement, amenées à une concentration mille fois plus forte que la R. T. D.

Cette technique est actuellement utilisée dans les pays anglo-saxons bien que, dans leur travail de 1954, WAHL et FOUACE aient particulièrement insisté sur les risques de lyse non spécifique qu'apportent une telle technique.

B - TECHNIQUE DE WAHL & FOUACE

En 1950, WAHL et LAPEYRE-MENSIGNAC avaient préconisé, comme nous venons de le voir, devant le nombre important des souches non typables avec la dilution critique, l'utilisation des phages non dilués.

En 1954, WAHL & FOUACE (247) communiquent leurs résultats d'une étude comparative entre la méthode de WILSON & ATKINSON utilisant la dilution critique et leur propre méthode utilisant les phages non dilués. Ils arrivent aux conclusions suivantes que nous citons ci-dessous :

"Inconvénients des dilutions critiques .

"1) - Le nombre des souches non identifiables par les dilutions critiques est très grand (113 sur 455, soit 24,8 %).

"2) - En répétant les mêmes essais sur la même souche, on obtient beaucoup de résultats discordants. En effet, le nombre de plages produites par 1 goutte d'une même dilution de phages (donnant des plages distinctes) sur une souche varie notablement en fonction de plusieurs facteurs....."

"Nous signalerons seulement quelques causes de ces variations :

"a) - Le nombre de plages contenues dans différentes gouttes du même lysat obtenues avec la même pipette peut varier."

"b) - De minimes différences dans les conditions opératoires, degré d'hydratation de la gélose, température d'incubation, exécution des dilutions, etc.... sont inévitables avec toutes les méthodes. Elles influent sur le nombre de plages".

"c) - Certaines plages très floues ne sont visibles que si elles sont confluentes...."

"3) - Les dilutions critiques ont un caractère arbitraire, car elles amènent chaque phage à un titre différent. En effet ce titre est d'autant plus faible que les plages qu'il produit sur la souche de propagation sont plus grandes...."

"4) - En utilisant les dilutions critiques, on peut méconnaître l'origine commune de deux ou de plusieurs clones de staphylocoques, issus d'une même souche, mais ayant subi un sort différent. En effet, tout en conservant la sensibilité aux mêmes phages, ces divers clones peuvent ne l'avoir pas conservée au même degré, de sorte qu'aux dilutions critiques certains clones paraissent insensibles à tout ou partie des phages actifs sur d'autres clones".

"Inconvénients des lysats non dilués .

"1) - Le lysat à employer non dilué doit être stérilisé par filtration. En effet, le lysat stérilisé par le thymol, s'il n'est pas dilué, produit des zones de lyse. Au contraire, à partir de la dilution au 1/4 on peut employer des lysats stérilisés par le thymol, ce qui est préférable, parce que la filtration abaisse le titre".

"2) - Les lysats non dilués et filtrés produisent parfois des zones de lyse non bactériophagiques ("fausses réactions").

"3) - Les lysats non dilués peuvent donner quelques plages dues au phage produit par la souche de propagation".

Devant ces inconvénients, WAHL & FOUACE cherchent alors à déterminer la plus forte dilution qui permette de trouver toutes les réactions de la souche et la plus faible dilution qui élimine les fausses réactions. Ils constatent que ces dilutions se situent entre le 1/10 et le 1/100. Tout en restant dans ces limites, il est possible d'utiliser des dilutions différentes pour chaque phage. Ainsi WAHL & FOUACE préconisent de ramener tous les phages au même titre.

C - CHOIX DES PHAGES

BURNET & LUSK (26), WILSON & ATKINSON (273) isolèrent les premiers phages du staphylocoque. De nombreux autres furent ensuite isolés. Très rapidement s'imposa la nécessité, pour des raisons pratiques, de réduire le nombre des phages utilisables au minimum nécessaire et suffisant pour définir le plus grand nombre possible d'échantillons bactériens.

Le choix de ces phages, destinés à l'usage courant, exige ainsi que le soulignent BLAIR & WILLIAMS en 1956 (24), un compromis raisonnable entre :

- la non-spécificité relative nécessaire pour produire la lyse sur presque toutes les souches microbiennes sensibles avec une collection maximum de 20 à 25 phages.
- un certain degré de spécificité, cependant, de façon qu'une souche microbienne ne puisse présenter une lyse avec de trop nombreux phages .
- la plus grande indépendance d'action possible entre les phages, de manière à ce qu'un lysat ne contienne qu'un seul phage et ne soit pas contaminé par un autre.

Une collection de 10 phages a d'abord été agréée par le Sous-Comité de Lysotypie du Staphylocoque du Comité de Nomenclature de l'Association Internationale de la Société de Microbiologie, à la réunion tenue à ROME en 1953.

Cette collection s'est étendue à 21 phages à la réunion du même comité à STOCKHOLM en 1958.

Actuellement, le Laboratoire International de Référence du Staphylocoque (LONDRES) fournit aux centres nationaux une collection de 21 phages, ainsi que leurs souches de propagation sous forme lyophilisée. Toute production à caractère industriel doit obéir aux normes précisées par le Comité de Lysotypie du Staphylocoque en 1959.

L'utilisation de ces 21 phages classiques permet d'identifier 75 pour cent environ des souches de staphylocoques pathogènes. Aussi l'emploi d'un certain nombre de phages supplémentaires peut-il se révéler parfois nécessaire. WAHL & FOUACE, en 1954, ont exposé leur technique :

- Dans un premier temps, les phages sont isolés avec une méthode analogue à celle des réactions croisées de FISK.

- Dans un deuxième temps, les phages sont entraînés sur la souche détectrice en opérant simultanément le passage en série sur la souche détectrice et la culture en eau peptonée de la souche lyso-gène et de la souche détectrice (rapport de 1 à 4).

- . Si une lyse totale est observée dans la culture, on prélève le filtrat.

- . si aucune lyse n'y est observée, on poursuit le passage en série qui est cependant plus long.

- Dans un troisième temps, on procède à l'adaptation des phages par entraînement sur d'autres souches.

L'utilisation de ces phages supplémentaires sur des souches non typables avec les 21 phages usuels a ainsi permis au Centre Français de Lysotypie de réduire le pourcentage des staphylocoques non typables à 1,5 %.

L'action de la collection de phages sur une souche de staphylocoques permet d'établir ce que les anglo-saxons appellent

"pattern" et WAHL & FOUACE "fiche signalétique". Ce pattern ou fiche signalétique représente la sensibilité d'un staphylocoque donné aux bactériophages usuels.

On pourrait, schématiquement et d'une manière d'ailleurs assez imprécise, considérer que la spécificité des différents phages par rapport à une souche microbienne peut se comparer à l'application d'une fiche perforée, obéissant à des critères phagiques précis, sur une grille de mots croisés variables, et dont la variabilité est fonction de la souche bactérienne.

Deux faits attirèrent très rapidement l'attention des auteurs qui s'intéressèrent à la lysotypie du staphylocoque : d'une part, la variation du degré d'attaque des phages, d'autre part, l'association fréquente de certains phages dans une même fiche signalétique.

Aussi l'idée d'un rapprochement des phages entre eux en vue d'une classification de dessina-t-elle très rapidement. BURNET & LUSK (29) firent avec quatre phages les premières tentatives ; WILLIAMS & TIMMINS (272) travaillèrent dans le même sens ; WILSON & ATKINSON (273) avec dix huit phages différents reconnurent vingt et un types de staphylocoques. Leur travail aboutissait à un schéma analogue à celui qu'avaient réalisé KAUFFMAN & WHITE avec les entérobactériacées. Ces auteurs y voyaient d'ailleurs eux-mêmes : plus un outil de travail pour des études épidémiologiques qu'une véritable classification.

WAHL avec FOUACE, en 1952 (244), conservant les principes de base qu'il avait établis en 1950 avec LAPEYRE-MENSIGNAC, modifia et compléta la classification des staphylocoques pathogènes par la méthode des phages jusqu'ici ébauchée.

De cette classification fondée sur

- la notion de "phages majeurs" et "phages mineurs" qui se distinguent par leur gamme d'action ainsi que par l'intensité et la stabilité de leurs attaques,

- la répartition des phages en séries d'après la fréquence de leurs associations dans l'attaque d'une même souche, WAHL & FOUACE ont retenu le principe de la répartition des phages en séries.

A chaque série correspond un groupe de staphylocoque, actuellement au nombre de cinq :

Groupes de Staphylocoques	Phages
I	29 - 52 - 52A - 79 - 80
II	3A - 3B - 3C - 55 - 71
III	6 - 7 - 42E - 47 - 53 - 54 - 75 77 - 83A
IV	42D
V	187

Cette classification diffère dans les groupes III et IV de celle recommandée par le Sous Comité International de Lysotypie du Staphylocoque, rapportée par BLAIR & WILLIAMS (24). WAHL & FOUACE (248) considèrent, en effet, que l'association aussi fréquemment rencontrée entre les phages des groupes I et III avec ceux du groupe IV ne permet pas de classer ceux-ci à l'intérieur de ces deux premiers groupes. WAHL et FOUACE notent cependant que les deux classifications ne sont pas exemptes de toutes critiques.

Devant

- les modifications possibles des sensibilités aux phages par perte du prophage ou par lysogénisation,
- la possibilité pour un même phage d'entraîner la résistance à des phages appartenant à des groupes différents,
- la possibilité pour deux prophages correspondants à des phages appartenant à des groupes différents d'entraîner la résistance à un même phage,

- la possibilité donnée aux souches lysogènes utilisées pour l'isolement et l'entretien des phages de libérer plusieurs phages et de fournir ainsi un mélange de phages au lieu d'un lysat pur,

ils concluent à une nécessaire révision du classement actuel en groupes.

Telle qu'elle est cependant, cette classification correspond pour les trois premiers groupes à la classification sérologique de COWAN (46), puisque, très récemment, PILLET (161) vient d'en confirmer la correspondance pour le groupe III.

II - REALISATION PRATIQUE

La technique de WILSON & ATKINSON, modifiée, telle qu'elle a été codifiée par le congrès de 1959, est exposée dans tous ses détails dans le rapport de BLAIR & WILLIAMS. Nous avons retenu la méthode de l'école française telle qu'elle nous a été communiquée par Mademoiselle FOUACE.

Nous remercions Monsieur WAHL et Mademoiselle FOUACE de l'autorisation qu'il nous ont donnée de reproduire ici leur méthode.

MILIEUX UTILISES

1 - Milieu d'entretien des souches de staphylocoques :

- gélose nutritive quelconque.

2 - Milieu d'entretien des phages :

- eau peptonée ainsi préparée :

. peptone pancréatique :.....	25 g.
. chlorure de sodium :.....	5 g
. Eau distillée :.....	1 000 ml

Ajuster le pH à 7,8

Précipiter 20' à 120°

Filtrer

Stériliser 20' à 115°

NB : le choix de la peptone est important. Toutes les peptones ne conviennent pas.

3 - Milieu pour le titrage des phages et la lysotypie proprement dite :

- Milieu gélosé à 15g°/oo

4 - Milieu de RINGER pour les titrages :

. eau distillée :.....	1 000 ml
. Cl_2Ca :.....	0,25 g
. NaCl :.....	9 g
. KCl :.....	0,42 g

Stériliser 15' à 115°

TITRAGE DES PHAGES

On utilise, soit les pipettes calibrées donnant 40 gtt. au ml soit les pipettes graduées de 0,1 ml.

Les dilutions sont faites de 1/100 en 1/100.

On étale sur une boîte de gélose une suspension de la souche sensible provenant d'une culture de 18 heures et on dépose une goutte de lysat pur et dilué à 10^{-2} , 10^{-4} , 10^{-6} .

Les boîtes de gélose sont placées 5 heures à 37° ou 18 heures à 30°.

Le titre du phage est déterminé d'après le nombre de plages séparées, comptées à l'une des dilutions.

MULTIPLICATION D'UN PHAGE

Une préparation lyophilisée est mise en suspension dans 1 ml d'eau peptonée. La suspension de phages est titrée sur la souche homologe.

Trois cas peuvent se présenter :

- 1 - Le titre du phage est très faible (au-dessous de 10^3 phages/ml).

Les plages sont reprises dans 1 ml d'eau peptonée. On dépose sur un étalement de la souche sensible des gouttes de cette suspension de phages. Après 5 heures à 37° et 18 heures à la température du Laboratoire, ou 18 heures à 30° , on lave la surface de la boîte avec de l'eau peptonée.

La suspension est alors titrée sur la souche sensible et l'on tombe dans l'un des cas suivants :

- 2 - Le titre du phage est compris entre :

1.10^5 phages/ml et 1.10^6 phages/ml

On essaiera sur 3 quantités différentes de bactéries (10^3 , 10^5 , 10^7 /ml) un volume fixe de phages. L'incubation sera faite pendant 18 heures à 37° , un témoin sans phage ensemencé avec les mêmes concentrations de bactéries permettra de juger de l'importance de la lyse. On titrera seulement l'échantillon dans lequel le plus grand nombre de bactéries aura été lysé.

Si l'on n'observe pas de lyse, on titrera seulement l'échantillon qui a reçu 10^3 germes, après centrifugation.

- 3 - Le titre du phage est supérieur à 1.10^6 phages/ml.

On ajoutera à une quantité fixe de germes (5.10^7 bactéries /ml) 3 quantités différentes de phages. Après une heure d'incubation à 37° , on ajoute le phage. La lyse est observée pendant 5 heures, les ballons enlevés au fur et à mesure de la lyse.

Après 5 heures, on enlève les ballons non lysés. Le phage est titré après centrifugation.

Il est avantageux de pratiquer ces cultures dans des ballons assez larges et de les agiter pendant l'incubation.

CONSERVATION DES LYSATS

Les lysats peuvent être filtrés sur filtre bactériologique pour éliminer les cultures secondaires, ou beaucoup plus simplement, non filtrés mais additionnés d'un cristal de thymol.

Les lysats doivent être conservés à + 4°.

LYSOTYPE PROPREMENT DITE

Les souches à typer isolées sur Chapman sont repiquées sur gélose nutritive et mises à l'étuve à 37° pendant 18 heures. Il est très important qu'au moment où on les teste, leur coagulase soit positive. En effet, les staphylocoques coagulase négative sont insensibles aux phages classiques, même si cette enzyme a disparu par vieillissement. (On peut, dans ce cas, faire réapparaitre le caractère coagulase positive, et, avec lui, la sensibilité aux phages, en effectuant deux à trois repiquages sur gélose ordinaire). On fait une suspension de germes entre 10^8 et 10^9 /ml. On étale sur gélose. On laisse sécher. On dépose ensuite à la surface de la gélose une goutte de chaque phage convenablement dilué. Les boîtes sont ensuite incubées à 37° pendant 5 heures, puis une nuit au laboratoire, ou 18 heures à 30°. Les résultats sont alors lus. Une deuxième lecture est faite 24 heures plus tard, les boîtes étant laissées pendant ce temps au laboratoire, car certaines lyses n'apparaissent que tardivement.

III - INTERPRETATION

Dans les études épidémiologiques, le but recherché est d'établir l'identité ou seulement la parenté entre deux ou plusieurs souches. Le classement dans les différents groupes précédemment décrits est insuffisant et une distinction plus fine est nécessaire. Cette distinction se fait par la comparaison des fiches signalétiques

entre elles. Mais si la sensibilité aux phages majeurs est relativement stable, il en est tout autrement pour les nombreux autres phages. En effet, si comme le montrait FISK en 1942 (71), une souche garde le même type après cinq passages sur souris, il fut démontré par la suite que plus les souches s'éloignent de la souche commune d'origine, plus elle subit les effets de la lysogénie. Aussi, si une relation d'identité est en général facile à établir lorsqu'elle est faite dès les premiers cas d'une épidémie, elle deviendra de plus en plus imprécise avec les grandes variations qu'elle subit d'un jour à l'autre. Le recouvrement des sensibilités entre elles rendent alors très difficile l'établissement d'une origine commune.

Aussi différents auteurs, étudiant l'évolution de la sensibilité des phages de souches dont l'origine commune est certaine, ont-ils cherché à établir des règles permettant de reconnaître leur parenté.

Ainsi WAHL & FOUACE en 1952 (243), partant de la nécessité de tenir compte de la spécificité des attaques, de leur nombre et de leur intensité, avaient émis des règles permettant d'établir l'origine commune de deux souches. Actuellement, ces mêmes auteurs considèrent que deux souches identiques appartiennent au même groupe et présentent les mêmes attaques fortes et que deux souches parentes appartiennent au même groupe.

BLAIR & WILLIAMS (24) et la plupart des auteurs anglo-saxons écartent une origine commune lorsqu'à la Routing Test/Dilution, les souches diffèrent de deux attaques fortes.

L'identité de deux souches, établie sur l'identité de leur lysotype, pourrait être mise en doute par la possibilité d'une coexistence chez un même individu de deux souches différentes de même lysotype. Ainsi que le précisait récemment COURTIEU (224), l'éventualité d'une telle rencontre est statistiquement hors de cause chez le même malade et à quelques jours d'intervalle.

CHAPITRE III.

APPLICATION en EPIDEMIOLOGIE

La lysotypie du Staphylocoque n'a pas toujours donné à l'épidémiologiste tous les renseignements qu'il en attendait. D'une part, en effet, la technique est toujours délicate dans sa pratique et dans l'interprétation de ses résultats, comme nous venons de le voir. D'autre part, la pathogénicité du Staphylocoque est très mal définie, malgré les connaissances très précises que nous avons de sa structure et de ses caractères biochimiques.

Cependant, malgré ces difficultés, la lysotypie du Staphylocoque, grâce aux améliorations apportées à sa technique et grâce aux nombreux travaux épidémiologiques effectués spécialement dans les pays anglo-saxons où l'affection staphylococcique prend, dans les crèches, un caractère épidémiologique d'une particulière gravité, est à même d'établir avec précision, dans certaines conditions, des identités de souches. Elle permet même d'entrevoir certains aspects de l'épidémie du Staphylocoque.

Il a donc paru d'un certain intérêt de reprendre les constatations qui ont été faites jusqu'ici, d'abord, dans la recherche de l'identité entre des souches isolées de sites différents d'un même individu puis dans la recherche d'une identité entre des souches isolées chez des individus différents d'une même collectivité. Au cours de chacun de ces exposés, seront discutées les conclusions épidémiologiques auxquelles ces constatations auront pu aboutir.

A - RECHERCHE D'UNE IDENTITE ENTRE DES SOUCHES ISOLEES DE SITES DIFFERENTS D'UN MEME INDIVIDU

FISK, en 1942 (71), avec des moyens très réduits, étudiant des souches isolées de malades porteurs de foyers staphylococciques, était déjà arrivé à identifier, chez chacun d'eux, des souches réagissant aux trois mêmes phages. Il avait également retrouvé un même type dans l'hémoculture d'un malade et dans les différents organes prélevés après sa mort. Une souche lysée par cinq mêmes phages, et à des jours différents, avait même été identifiée par lui, dans une ostéomyélite, un abcès du bras, un abcès du pied et dans le sang. Les améliorations de la technique permirent, par la suite, des investigations plus poussées. Nous nous limiterons à citer quelques exemples pris parmi les nombreux examens effectués au Centre Français de Lysotypie des Staphylocoques dans le Service du Docteur WAHL, à l'Institut Pasteur de Paris.

Nous exprimons nos sincères remerciements aux Médecins et Chefs de Service qui nous ont autorisés à utiliser leurs observations cliniques.

Ces recherches ont été effectuées par Mademoiselle FOUACE qui a eu l'extrême obligeance de nous en communiquer les résultats, exposés dans le Tableau I.

Si ces quelques exemples mettent seulement en évidence la possibilité d'établir en pratique l'identité entre deux ou plusieurs souches prélevées dans des sites différents d'un même individu, un très grand progrès a été réalisé dans l'interprétation par WAHL et LAPEYRE-MENSIGNAC (252). Devant la présence presque constante dans les fosses nasales d'une souche de même type que celle trouvée dans les lésions cutanées, ces deux auteurs ont été amenés à conclure à la possibilité d'un rapport étroit entre ces deux localisations dans la pathogénie des staphylococcies cutanées récidivantes. Le foyer nasal leur a paru être à l'origine des poussées successives de la maladie.

TABLEAU I

Service demandeur	Souche de Lab. n°	Nature du prélèvement effectué chez un même malade	Type phagique des souches isolées
Dr. SUREAU Paris	611 612	Hémoculture Urines	47C - 68 "
Pr. MOLLARET Paris	989 990	Ulcération iliaque Selles	47C - 53 - 68 "
Pr. MONNET Lyon	1535 1538	Hémoculture Urines	47C - 53 - 54 "
Pr. MONNET Lyon	1536 1537 1539	Abcès cutané Abcès cutané Coproculture	7 -29-42B-42E- 47B-52-52A " "
Dr. COURTIEU Lyon	1650 1651	Abcès cutané Coproculture (d'un nourrisson)	42B-42D-47B-31 "
Dr. KAPLAN Paris	2508 2509	Hémoculture Arthrite purulente (d'un enfant)	29 - 81 "

Par la suite, des constatations du même ordre furent faites par différents auteurs, en particulier par ROODYN (176). Elles furent confirmées par des guérisons de furonculose par élimination des Staphylocoques du nez des malades.

Dans un domaine voisin, MILES et WILLIAMS (141) ont mis en évidence la contamination des plaies par des souches d'origine nasale.

Actuellement, on peut avec WORMS (275) considérer le plus souvent comme vraisemblable l'origine des affections cutanées dans des staphylococcies naso-pharyngées latentes.

B - RECHERCHE D'UNE IDENTITE ENTRE DES SOUCHES ISOLEES CHEZ DES INDIVIDUS DIFFERENTS D'UNE MEME COLLECTIVITE.

La précision de la lysotypie diminuant apparemment avec l'instabilité des types phagiques, les renseignements qu'elle fournit ne peuvent être analysés qu'en allant du simple au complexe, du précis à l'hypothétique. Seront donc ainsi étudiées, après les données de la lysotypie avec les souches entérotoxigènes qui constituent une entité nettement différenciée dans l'épidémiologie du Staphylocoque, celles de la lysotypie avec les souches pyogènes. Celles-ci seront analysées à l'échelon des collectivités les plus restreintes et les plus circonscrites, comme la famille, puis dans des collectivités plus importantes telles que les hôpitaux, les crèches et les maternités, ou, malgré leurs interprétations difficiles, elles ont cependant mis en lumière certains caractères épidémiologiques de l'infection staphylococcique. Elles ont, en particulier, permis de préciser les notions de porteurs et de contagé qui rapprochent cette infection des maladies contagieuses et épidémiques.

1 - Intoxications alimentaires

L'identité de souches entérotoxigènes peut être établie avec la plus grande netteté par la lysotypie. Les examens suivants, rap-

portés au Tableau II, ont également été effectués à l'Institut Pasteur de Paris, à l'occasion d'intoxications alimentaires.

La littérature étrangère fournit sur ce sujet de nombreuses publications : DUNCAN (55), WILSON & ATKINSON (273), SAINT MARTIN et coll. (196). L'étude lysotypique a permis à DRYSDALE (52) de mettre en cause la mammite staphylococcique d'une vache dans des cas d'intoxication alimentaire après consommation de lait. Elle a permis également à ANDERSON et WILLIAMS (3) de ne pas tenir pour responsable de six poussées d'intoxications alimentaires consécutives à la consommation de conserves d'origines variées, les boîtes contenant des staphylocoques de types différents de celui retrouvé chez les malades. La source de contamination est même retrouvée par ORTEL (154) à l'occasion d'intoxications par des conserves de poissons.

Les difficultés rencontrées dans le diagnostic du caractère entérotogène d'une souche de Staphylocoque ont fait rechercher des indices dans la nature du type phagique en cause. Une appartenance fréquente aux groupes III et IV de WAHL & FOUACE est simplement à retenir des différentes publications.

2 - Infections pyogènes

a) - Infections familiales.

La famille représente la collectivité la plus restreinte où la lysotypie permet l'identification de souches avec une grande précision.

Quelques exemples choisis parmi les études effectuées à l'Institut Pasteur de Paris sont rapportées dans le tableau III.

Ces différentes études mettent en évidence les possibilités de contamination à l'intérieur du groupe familial et l'importance, pour la prophylaxie, du dépistage du porteur de germes.

TABLEAU II

Service Deman- deur	Souche de Lab. n°	Prélèvement	Type phagique des souches isolées
Dr. COURTIEU Lyon	1423	Graisse d'une machine à ha- cher	6-7-42B-42E-44-47- 47B-47C-53-54
	1424	Gorge du cui- sinier.	"
Dr. BUTTIAUX Lille	1489	Premier gateau	6-31-42B-42E-44-44A- 47-53-54
	1490	Deuxième gateau	"
	1491	Rhinopharynx du pâtissier	"
Dr. MANN Sarrebrucke	1549	Aliment	6-7-42B-42E-44-47-47B 47C-53-54
	1550	Rhinopharynx d'une personne de la cuisine	"
	1551	Rhinopharynx d'une autre per- sonne de la cui- sine	"
Dr. COURTIEU Lyon	1598	Coproculture	29-29A-31-52-3A-3B 3C-6-7-42B-42-44-47 47A-47B-47C-53-54-42D
	1599	Coproculture	"
	1600	Coproculture (chez 3 person. d'une même fa- mille.)	"
Département des Côtes du Nord	1801	Crème glacée	53-54-75-55
	1802	Impétigo de la main du pâtis- sier	"
	2026	Crème de mille feuilles	42-42-44-44A-7C-51
	2034	Gorge du pâtissier	"

TABLEAU III

Service demandeur	Souche de Lab. n°	Sujets examinés.	Prélèvements	Type phagique des souches isolées
Pr. MONNET Lyon	348	Nourrisson	Abcès de la cuisse	52-52A
	349	Mère	Abcès du sein	"
Pr. MONNET Lyon	1748	Nourrisson	Abcès ombilical	42D-42E-44A-47B
	1749	Mère	Abcès du sein	53 "
Dr. VIEU Paris	2300	Enfant	Furoncle	52-52A
	2301	Gd. Père	Fosses nasales	"
Dr. KAPLAN Paris.	2626	Soeur	Ostéomyélite du coude.	52-52A-80
	2627	Frère	Abcès des parties molles de la cuisse	"

b) - Infections hospitalières

Leur étude a conduit à la recherche des taux de porteurs de Staphylocoque pathogène. Si celui-ci est déjà très élevé dans la population vivant à l'extérieur de l'hôpital, 57 % dans une étude du rhinopharynx de KUNDSIN et coll (114), il s'avère considérablement chez le personnel hospitalier médical et para-médical.

Les porteurs ont en général un seul type dans le nez, (WILLIAMS (268), ROUNTREE et BARBOUR (190), mais peuvent avoir deux ou plusieurs types sur la peau. Un même type peut être retrouvé dans le nez et sur les mains chez un grand nombre de sujets; les sujets peuvent être porteurs permanents, et toujours le même type est retrouvé, ou intermittents et, pendant les périodes transitoires, des types différents peuvent apparaître

Dans les services hospitaliers, en dehors des poussées épidémiques, on observe un fond endémique, avec apparition d'infections isolées. L'étude systématique montre l'existence de types variés mais avec, cependant, en général, prédominance d'un type ou deux (KOCH et coll.(111) .Ce type, appelé "germe de la maison" par SCHMIDT (197) ou "type de l'hôpital" ou encore "souche résidente" est habituellement résistant aux antibiotiques utilisés dans l'hôpital. Il a entraîné de nombreuses études comparatives entre la sensibilité d'une souche aux bactériophages et aux antibiotiques. De l'ensemble des publications relevées dans la littérature (BARBER et WHITEHEAD (9), FOUACE (74), JACKSON et coll. (106) FUSILLO et coll. (76), BARBER et BURSTON (8), ORTEL (153), FOUACE et LUTZ (75), (VOGELIANG et HAALAND (235), VACZI et coll. (226), THEODOROVICI (220) il ne semble pas ressortir de relations étroites entre les deux propriétés. Seule une plus grande fréquence d'apparition de la résistance aux antibiotiques peut-elle être retenue dans les groupes I et III. Des recherches faites par FOUACE (74) in vitro ont montré que l'apparition de la résistance à la pénicilline ne change pas le groupe bactériophagique. Plus récemment WAHL et FOUACE (249) procédant à l'étude

de la sensibilité à l'érythromycine d'une souche de Staphylocoque ont fait des constatations d'un particulier intérêt. Ces auteurs ont mis en évidence une relation étroite entre la résistance à l'érythromycine et la perte de prophages. Les mutations en deux échelons, vers la résistance à l'érythromycine, d'une souche de Staphylocoque sensible à cet antibiotique s'accompagnent de la perte successive de deux prophages. "La relysogénisation d'un mutant du premier échelon par le phage correspondant au prophage qui l'a perdu le rend réfractaire aux mêmes phages que la souche initiale et transduit la sensibilité à l'érythromycine". Aussi dans la nature la dominance de ces types résistants est-elle le résultat d'une sélection mais aussi, peut être, de phénomènes plus complexes. Le "type résident", volontiers résistant aux antibiotiques, est acquis par les infirmières très tôt après leur entrée dans le service (BARBER et WHITEHEAD (9), ROUNTREE et BARBOUR (190); et il semble que celles qui sont non porteuses à l'entrée sont les plus aptes à l'acquérir. Les malades deviennent également rapidement porteurs de ce type dans le nez et peuvent le disséminer à leur entourage, à leur sortie de l'hôpital. Cependant l'hospitalisation jouerait un rôle relativement mineur dans la dissémination de Staphylocoque résistant à l'ensemble de la population (PAGE et coll. (156)). L'étude de ce fond endémique permettrait, pour certains auteurs, (COURTIEU et CELLIERE (45), VOGELSANG et BOE (232)), par la connaissance de la flore habituelle des hôpitaux ou même d'une région (BALEUX (7)), de détecter plus facilement un type nouvellement introduit (VOGEL et coll (229)).

La forme épidémique de l'apparition d'affections staphylococciques dans les hôpitaux et surtout les crèches préoccupe au premier chef les auteurs anglo-saxons. Non pas la fausse épidémie qui donne lieu à l'isolement de types différents chez les différents malades atteints et qui doit faire reviser les conditions d'hygiène générale, mais l'épidémie véritable dans laquelle un type dominant est retrouvé. Sur les bases d'un travail d'ANDERSON et WILLIAMS (3)

nous estimons pouvoir distinguer actuellement deux aspects épidémiques :

α- EPIDEMIE DONT LE TYPE RESPONSABLE EST RETROUVE CHEZ UN OU PLUSIEURS PORTEURS SEULEMENT. LE DEPISTAGE SUIVI DU TRAITEMENT OU DE L'ELOIGNEMENT DE CES QUELQUES PORTEURS RESPONSABLES A L'ORIGINE DE L'EPIDEMIE PERMET DE LA STOPPER .

Au cours d'infections post-opératoires survenues, dans un service de chirurgie, chez 6 opérés, et entraînant la mort de deux d'entre eux, un Staphylocoque de type 52 A - 79 est retrouvé par MAC DONALD et TIMBURY (126) chez ces différents sujets ainsi que dans le furoncle du bras du chirurgien.

VOGEL et TROTTER (229) au cours de recherches systématiques dans un hôpital d'Atlanta observèrent la survenue d'une épidémie dans un service de gérontologie. L'épidémie qui toucha gravement 63 malades et fit 14 morts, évolua en trois phases :

- admission de trois malades porteurs d'affections staphylococciques de la peau,
- complications respiratoires staphylococciques lorsque survient une épidémie de grippe asiatique,
- enfin, réapparition d'infections cutanées à la fin de l'épidémie de grippe.

Le type des Staphylocoques isolés dans tous les cas, 52 - 52 A - 80, inconnu jusqu'alors dans cet hôpital, avait été introduit par ces porteurs.

Cette observation va en outre dans le sens des conclusions de WORMS (275) "Le Staphylocoque, se substituant au pneumocoque et au streptocoque, est devenu le facteur habituel des complications respiratoires tant pleurales que pulmonaires".

Enfin le cas suivant, particulièrement intéressant, relaté par SMITH (214). Des infections nombreuses à forme épidémique surviennent périodiquement dans une maternité et donne lieu, dans tous les cas, à l'isolement d'une souche de type 42 B - 47 C - 44 A

52 - 80 - 81. Parmi le personnel, une seule soignante, dont les périodes de travail correspondaient d'ailleurs avec les poussées d'infection, est trouvée porteuse d'une souche identique, dans le nez. L'éloignement de ce porteur chronique stoppa la survenue des infections.

L'observation de telles épidémies dans des maternités a permis de dévoiler un aspect pathogénique particulier de l'abcès du sein chez les nourrices.

L'importance du nouveau-né sain, comme source d'abcès chez la mère qui allaite, avait été entretenue par DUNCAN et WALKER (56). Ce fait fut confirmé, par la suite, par différents auteurs dont : COLBECK (38), MAC GUINNESS et MUSGROVE (127), WEBB (262) WYSHAM et coll (278), SHERMAN (204), MONRO et MARKHAM (143). Dans ces différentes études, il est montré que les staphylocoques sont transmis du nez et de la gorge du nouveau-né au sein de sa mère. Les nouveaux-nés deviennent en effet porteurs de staphylocoques, parfois, dès le premier ou le deuxième jour qui suivent leur naissance, dans le nez et l'ombilic (GILLESPIE et coll. (81)). Ces germes, provenant d'autres nouveaux-nés ou du personnel, sont transmis par le nouveau-né à sa mère sans qu'une fissure du mamelon soit nécessaire, les canaux galactophores ont fourni la voie de l'infection. Aussi la prévention de ces abcès doit-elle comprendre non seulement les soins du mamelon mais également des soins étendus à toutes les sources possibles de contamination du nouveau-né (WYSHAM et coll. (278)).

L'augmentation des infections staphylococciques post-opératoires pose actuellement un problème épidémiologique. Elle a conduit récemment WORMS (224) à souligner "le grand intérêt de poursuivre une étude bactériologique comparée" "des infections contractées en dehors des milieux hospitaliers" et "des complications infectieuses de la chirurgie aseptique". La lysotypie a déjà permis à BURKE (27) au cours d'études portant sur les infections staphylococ-

ciques contractées en salle d'opération de retrouver fréquemment la source de contamination dans le rhinopharynx de l'opéré lui-même et dans celui du personnel de la salle ainsi que dans l'air environnant.

Dans cet aspect particulier d'épidémie hospitalière, le dépistage des porteurs du type considéré comme une "menace" pour la collectivité, permet de procéder à leur stérilisation au moyen d'antibiotiques. En effet, devant les risques de sélection de mutants résistants aux antibiotiques, WORMS (275) a insisté sur "le caractère inopportun de poursuivre, du moins d'une façon systématique, la stérilisation des porteurs de germes". La stérilisation d'un porteur non dangereux facilite en outre chez lui l'installation d'un type résistant.

*β - EPIDEMIE DANS LAQUELLE PLUSIEURS TYPES SONT RETROUVES·
MAIS DONT L'UN EST NETTEMENT DOMINANT ET, DE CE FAIT EST APPELE "TYPE
EPIDEMIQUE". IL SE REVELE IMPOSSIBLE COMME DANS LE CAS PRECEDENT DE
PROCEDER A L'EXCLUSION DE QUELQUES PORTEURS ET IL EST TRES DIFFICILE
D'ENRAYER L'EPIDEMIE.*

Cet aspect épidémique a été surtout observé dans les maternités. Les prélèvements naso-pharyngés effectués chez les nourrissons, leurs mères et le personnel, ainsi que les prélèvements effectués à partir de pyodermites, ostéomyélites, staphylococcies pulmonaires, septicémies chez les nourrissons et d'abcès du sein en nombre inhabituel chez les mères permettent d'isoler un même type. Différents "types épidémiques", trouvés fréquemment résistants aux antibiotiques usuels, ont été mis en cause dans différentes épidémies : Type 42B - 42E - 44A : RAVENHOLT et LA VECK (171).

Type 42B - 44A - 81 : STINEBRING et coll. (217).

Type 42B - 47C - 44A - 52 - 80 - 81 : SHAFFER et coll. (202),

BALDWIN et coll. (2), BLAIR (17), COOPER et coll. (41),
SMITH (214).

Mais dans les pays anglo-saxons, certains types se sont distingués par la fréquence de leur apparition et aussi par le taux des affections graves qu'ils engendrent.

- Le type 80, le plus important, isolé la première fois en

Australie par ROUNTREE et FREEMAN (192) fut fréquemment mis en cause depuis : ISBISTER et coll.(103), SHAFFER et coll.(203), TIM-BURRY et coll.(222), HENNESSY et MILES (91), JESSEN et coll.(107), STENDERUP et coll. (216), WORMALD (276).

- Type 80-81 : GILLESPIE et ALDER (78), BLAIR et CARR (21), COOPER et coll.(41), ROUNTREE et BEARD (191), HURST et GROSSMAN (101), WALLMARK et FINLAND (260), RAVENHOLT (170) BORIS et coll.(25).

- Type 52 - 52 A - 80 : GILLESPIE et ALDER (72), JESSEN et coll.(107) (108), VOGEL et coll.(229).

- Type 52 - 52 A - 80 - 81 : SHINEFIELD et coll.(207)(208).

- Type 52 A - 79 : GILLESPIE et coll.(78).

- Type 53 - 77 - 83 : COOPER et coll.(42).

Dans différents pays, l'isolement de ces six types dans les maternités, services de pédiatrie, mais aussi salles de médecine et de chirurgie, leur a fait attribuer une place particulière, (COOPER et coll.(42)), ainsi que la dénomination de "types potentiellement épidémiques". L'importance des épidémies staphylococciques dans ces pays, en particulier aux U.S.A., leur gravité et la difficulté de leur thérapeutique ont entraîné leur recherche systématique chez tout sujet avant son entrée dans une maternité ainsi que leur dépistage chez les membres du personnel et les malades. Leur détection entraîne des mesures prophylactiques (42).

Ces différents "types potentiellement épidémiques" dont l'individualisation découle de notions de fréquence d'isolement, aussi bien dans l'ensemble des épidémies qu'à l'intérieur d'une même épidémie, peuvent difficilement être considérés comme des entités définies. En effet, ainsi que le faisait remarquer SAKURAI et coll. (195), les différents types aujourd'hui considérés comme primordiaux 80 - 81 , 52 - 52 A - 80, 52 - 52 A - 80 - 81, ont été isolés successivement depuis la découverte du phage 80 et ne seraient

que des sous-types très proches les uns des autres. Deux de ces types ont pu, d'autre part, être isolés ensemble de mêmes malades. Il y aurait donc possibilité de passages d'un type à l'autre, dans la nature, par lysogénie, ainsi que l'ont envisagé WAHL et FOUACE (248). Ces phénomènes de lysogénie seraient particulièrement favorisés par les conditions même de survenue de ces épidémies hospitalières, leur longue durée et l'extrême diffusion des souches en cause.

Devant les difficultés rencontrées aux U.S.A. dans la lutte contre les épidémies de crèche, une fois déclarées, il a été fait appel, outre les mesures prophylactiques habituelles, aux phénomènes d'interférence bactérienne. Le résultat d'essais importants faits dans différents états (SHINEFIELD et coll. (207)(208), BORIS et coll. (25)) a été très récemment présenté par DUBOS (53). Un type de staphylocoque coagulase positive, sélectionné pour sa grande sensibilité à la pénicilline et sa très faible virulence, inoculé par voie nasale ou ombilicale aux nourrissons, empêche l'installation ultérieure d'un type virulent. Les premiers résultats semblent encourageants. Le type utilisé est identifié par ses caractères sérologique et lysotypique. Appelé "type 502 A", il est lysé par les phages 7 - 47 - 53 - 54 - 77. Des prélèvements effectués quelque temps après l'inoculation (COHEN et coll. (37) ont révélé des modifications dans les sensibilités aux bactériophages, sans apparition concomitante de la virulence.

CONCLUSIONS

Délicate dans sa réalisation autant que dans l'interprétation de ses résultats, la méthode lysotypique, en matière de staphylocoque, a cependant pris une importance considérable, depuis une vingtaine d'années dans l'étude épidémiologique des infections staphylococciques.

L'épidémiologie reste, en effet, l'objet exclusif de cette méthode. Le manque de séparation franche entre les groupes divisant l'espèce pathogène unique conduit les auteurs mêmes de la classification ainsi obtenue à voir dans celle-ci plus un outil épidémiologique qu'une classification véritable des staphylocoques. "La fiche signalétique" à qui est attribué, abusivement, le qualificatif de "type" permet de faire entrer un staphylocoque dans un groupe mais surtout d'établir une identité ou une parenté avec une ou plusieurs autres souches.

Dominés par les risques de lysogénisation, les meilleurs résultats de la lysotypie sont obtenus lorsque le caractère brutal et limité de la poussée d'infection fait suspecter l'existence d'une source de contamination proche. Ainsi, une grande précision est-elle obtenue dans l'étude de souches prélevées au cours d'infections à localisations diverses chez un même individu, à l'occasion d'infections familiales, ainsi que dans les épidémies hospitalières dues à un nombre limité de porteurs. L'isolement précoce des sou-

ches, dès l'apparition des infections, diminue les risques de modification de leur sensibilité aux bactériophages. Avec l'étude des épidémies de type anglo-saxon ainsi que celle des endémies hospitalières, on approche des limites de précision de la méthode.

Ces cas représentent peut être une indication à l'utilisation simultanée des méthodes lysotypique et sérotypique. Cette pratique utilisée au cours de typings systématiques, dans les laboratoires spécialisés de l'Institut Pasteur à Paris et à Garches, a confirmé le principe, très général en biologie, de la supériorité de deux ou plusieurs tests dans la recherche de la vérité.

Malgré cela et à cause même de cela, la lysotypie constitue une méthode d'un intérêt indiscutable et qui aurait en France une beaucoup plus large audience si les laboratoires de lysotypie étaient multipliés, comme ils le sont dans les pays anglo-saxons. Elle doit en effet, dans l'avenir, surtout si elle est complétée par la possibilité pratique de dépister l'état lysogène d'une souche, contribuer à apporter au bactériologiste et, par derrière lui, au clinicien, les informations épidémiologiques que l'extension et l'aggravation progressives des infections staphylococciques rendent de plus en plus nécessaires.

— oooOooo —

Vu, le Président de Thèse

Professeur FASQUELLE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALDER V.G. GILLESPIE W.A. et THOMPSON M.E.M.
Virulence and phage patterns of antibiotic resistant staphylococci in a Hospital.
J. Path. Bact., 1955, 70, pp. 503-511
- 2 - ALLEN V.D. et STOVALL W.D.
Laboratory aspects of Staphylococcal food poisoning from colby cheese.
Am. J. Public Health, 1960, 50, p. 880.
- 3 - ANDERSON E.S. et WILLIAMS R.E.O.
Bacteriophage typing of enteric pathogens and staphylococci and its use in epidemiology.
J. of Clin. Path., 1956, 9, pp. 94-127.
- 4 - ASHESHOV E.H.
A rapid screening test for phage type 80 Staphylococci.
J. Path. Bact., 1961, 81, pp. 543-547.
- 5 - ASHESHOV E.H. et RIPPON J.E.
Changes in typing pattern of phage type 80 Staphylococci.
J. Gen. Microbiol., 1959, 20, pp. 634-643.
- 6 - BALDWIN J.N., RHEINS M.S., SYLVESTER R.F.,
SHAFFER T.E.
Staphylococcal infections in newborn infants by staphylococcus pyogenes.
A.M.A. J. Dis. Child, 1957, 94, p. 107-116.

7 - BALEUX B.

Lysotypie des Staphylocoques de la Région de Montpellier.
Thèse méd. Montpellier, 1962.

8 - BARBER M. et BURSTON J.

Antibiotic-Resistant Staphylococcal infection.
A study of antibiotic sensitivity in relation to bacteriophage types.
Lancet, 1955, 2, pp. 578-582 (49 réf.)

9 - BARBER M. et WHITEHEAD J. E. M.

Bacteriophage types in penicillin resistant staphylococcal infection.
Brit. Med. J., 1949, 2, pp. 565-569

10 - BARBER M., WILSON B. D. R., RIPPON J. E. et WILLIAMS R. E. O.

Spread of Staphylococcus aureus in a maternity department in the absence of severe sepsis.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire, 1953, 60, pp. 476-482.

11 - BARBOUR R. G. et EDWARDS A.

Mutation of different bacteriophages types of staphylococci to Streptomycine resistance.
Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci., 1953, 31, pp. 561-565.

12 - BARROW G. T.

Clinical and bacteriological aspects of impetigo contagiosa.
J. Hyg., 1955, 53, pp. 495-508.

13 - BEEZY R., BORMES R. E. et KOCH M. L.

The patient as a source of nosocomial staphylococcal infections.
Antibiot. Med. Clin. Therapy., 1959, 6, pp. 401-406.

14 - BERGAMINI F. et VOLPATO C.

Tipizzazione fagica e proprietà biochimiche di 416 staphilococchi di varia provenienza
Boll. Ist. Sieroter. Milan, 1956, 35, pp. 521-529.

15 - BEUMER JOCHMANS M. P.

Action inhibitrice du sérum normal et du sérum antistaphylococcique sur la lyse bactériophagique du Staphylocoque.
Ann. Inst. Pasteur, 1949, 76, pp. 263-270.

16 - BLAIR J. E.

Epidemiological implications of staphylococcal phage typing.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 65, pp. 152-159.

17 - BLAIR J. E.

In discussion on COOPER M. L. et KELLER H. M.
Acute, severe infections in young children due to micrococcus
pyogenes var. aureus with specific bacteriophage pattern read
at the Annual Meeting of the Society of American Bacteriolo-
gists.
Detroit, May 1957.

18 - BLAIR J. E.

Staphylococcal phage typing
J. Am. Med. Ass. 1961, 176, pp. 513-514 (2 référ.)

19 - BLAIR J. E. et BYNOE E. T.

Variation in three staphylococcal typing phages.
Public Health Rept. (U.S.), 1958, 73, pp. 465-466.

20 - BLAIR J. E. et CARR M.

The bacteriophage typing of staphylococci.
J. Infect. Diseases, 1953, 93, pp. 1-13.

21 - BLAIR J. E. et CARR M.

Staphylococci in hospital acquired infections. Types encounte-
red in the United States.
J. Am. Med. Ass., 1958, 166, pp. 1192-1196.

22 - BLAIR J. E. et CARR M.

The techniques and interpretation of phage typing of
staphylococci.
J. Lab. Clin. Med., 1960, 55, pp. 650-662.

23 - BLAIR J. E. et CARR M.

Lysogeny in staphylococci.
J. Bact. 1961, 82, pp. 984-993 (16 référ.)

24 - BLAIR J. E. et WILLIAMS R. E. O.

Phage typing of staphylococci.
Bull. Org. Mond. Santé, 1961, 24, pp. 771-784.

- 25 - BORIS M., SHINEFIELD H.R., RIBBLE J.C.,
EICHENWALD H.F., HAUSER G.H. et CARAWAY C.T.

Bacterial interference; its effect on nurserery acquired infection with staphylococcus aureus.IV -
The Louisiana epidemic. Am. J. Dis. Child, 1963, 105, pp. 674-682 (4 référ.)

- 26 - BOROWSKI J.

Tendance naturelle des Staphylocoques pénicillino-résistants à donner des mutants sensibles à la pénicilline. Relations de cette propriété avec l'origine des souches et leur sensibilité aux bactériophages.

Ann. Inst. Pasteur, 1963, 104, pp. 535-537 (8 référ.)

- 27 - BURKE J.F.

Identification of the sources of staphylococci contaminating the surgical wound during operation.

Ann. of Surgery, 1963, 158, pp. 898-904.

- 28 - BURKE J.F. et CORRIGAN E.A.

Epidemiology on a surgical ward.

New-Eng. J. Med., 1961, 264, pp. 321-326 (8 référ.)

- 29 - BURNET F.M. et LUSH D.

The Staphylococcal Bacteriophages.

J. Path. Bact. 1935, 40, pp. 455-469.

- 30 - BURNET F.M. et LUSH D.

Induced lysogenicity and mutation of bacteriophage within lysogenic bacteria.

Australian J. Expetl. Biol. Med. Sci., 1936, 14, pp. 27-38.

- 31 - BYNOE E.T.

In discussion on COOPER M.L. et KELLER H.M.

Acute severe infections in young children due to micrococcus pyogenes var. aureus with a specific bacteriophage pattern : read at the Annuel Meeting of the Sociéty of American Bacteriologists.

Détroit, May 1957.

- 32 - BYNOE E.T., ELDER R.H. et COMTOIS R.D.

Phage typing and antibiotic resistance of staphylococci isolated in a general Hospital.

Canad. J. Microbiol., 1956, 2, pp. 346-358.

33 - CALLOW B.R.

Bacteriophage phenomena with *Staphylococcus aureus*.
J. Inf. Dis., 1922, 30, pp. 443-650.

34 - CHRISTIE R. et KEOGH E.V.

Physiological and serological characteristics of *Staphylococci* of human origin.
J. Path. Bact., 1940, 51, pp. 189-197 (14 référ.).

35 - CIUCA M., NESTORESCU N., POPOVICI M., ALEXENCO E., NOVAC S. et CHEPTEA A.

Die Staphylokokken. Lysotypie als epidemiologische. Untersuchungsmethode der in Krankenhausmilieu vorkommenden Staphylokokken. Infektionen..
Zbl. Bakt. 1 Abd. Orig. 1958, 171, pp. 601-605 (4 référ.)

36 - COHEN J.O. et OEDING P.

Serological typing of *Staphylococci* by means of fluorescent antibodies. 1 - Development of specific reagents for seven serological factors.
J. Bact., 1962, 84, pp. 735-741 (14 référ.).

37 - COHEN J.O., SMITH P.B., SHOTTS E.B., BORIS M. et UPDYKE E.L.

Bacterial interference : its effect on nursery acquired infection with *staphylococcus aureus*. VI - Detection of implanted staphylococcus aureus strain.
Am. J. Dis. child, 1963, 105, pp. 689-691.

38 - COLBECK J.C.

Extensive outbreak of Staphylococcal infections in maternity units (use of bacteriophage typing in investigation and control). Canada. Med. Ass. J., 1949, 61, pp. 557-568.

39 - COMMITTEE ON STAPHYLOCOCCAL PHAGE TYPING

Statement on availability and uses of Staphylococcal phages typing.
Am. J. Public Health, 1959, 49, pp. 1184-1188.

40 - COMTOIS R.D.

Changes in the phage-typing patterns of *Staphylococci* following lysogenization with a related group of *Staphylococcus* bacteriophages.
Canad. J. of Microbiol., 1960, 6, pp. 49 1-502.

- 41 - COOPER M.L., KELLER H.M., WEGMAN J.C., PERRY E.W., SASSI A.H. et PARTIN J.C.

Severe staphylococcal infections in young children.
AMA J. Dis. Child, 1958, 95, pp. 245-252.

- 42 - COOPER M.L., KELLER H.M., PARTIN J.S., WEGMAN J.C., DAMSCHRODER W.L. et NUNN D.M.

"Potentially" epidemic Staphylococcus aureus.
Am. J. Dis. Child, 1961, 102, pp. 65-75 (38 référ.)

- 43 - COOPER M.L., KELLER H.M., PARTIN J.S. et WEGMAN J.C.

Nasopharyngeal carriers of staphylococcus aureus
Am. J. Dis. Child, 1962, 104, pp. 53-66 (10 référ.)

- 44 - COPPO A. et COPPO L.

Studio degli stipiti di "pyogenes" reperibili in diversi distretti dell'organismo umano, mediante la tipizzazione batteriologica e la ricerca della sensibilità antibiotica.
Nuov. Ann. Jg. Microbiol., 1956, 7, pp. 267-278.

- 45 - COURTIEU A.L. et CELLIERE M.

Répartition de "Staphylococcus aureus" dans les hôpitaux de Saint-Etienne.
J. Méd. Lyon, 1963, pp. 743-755.

- 46 - COWAN S.T.

Classification of staphylococci by slide agglutination.
J. Path. Bact., 1939, 48, pp. 169-173.

- 47 - CRAIGIE J. et BRANDON K.F.

Bacteriophage specific for the O-resistant V form of B typhosus.
J. Path. Bact., 1936, 43, pp. 233-248.

- 48 - CRAIGIE J. et YEN C.H.

The demonstration of type of B typhosus by means of preparations of Type II Vi phage. I - Principe et technique.
Canad. Public Health J., 1938, 29, pp. 448-463.

- 49 - CROGAN J.B. et Coll.

Study of nose and throat carriers of staphylococci in general community.
J. Mississippi Méd. Ass., 1961, 2, pp. 137-140.

- 50 - DENTON G.D., KALZ G. et FOLEY A.R.

An investigation of outbreak of staphylococcus folliculitis (Pemphigus neonatorum) by the use of bacteriophage typing of "Staphylococcus pyogenes".

Canad. Med. Assoc., 1950, 62, pp. 219-228.

- 51 - DESRANLEAU J.M., MARTIN I. et SAINT-MARTIN M.

Studies on staphylococcal infections. III - Some epidemiological aspects and bacteriophage typing.

Canad. Public Health J., 1955, 46, pp. 67-79.

- 52 - DRYSDALE A.

"Staphylococcus aureus" food poisoning. An account of an outbreak in Khartoum.

J. Trop. Med. Hyg., 1950, 53, pp. 12-14.

- 53 - DUBOS R.,

Staphylococci and infection Immunity.

Am. J. Dis. Child., 1963, 105, pp. 643-645.

- 54 - DULANEY A.D., CALDWELL M.G., HANCOCK J.C. et BERTON W.M.

"Staphylococcus aureus"; bacteriophage on paper disks.

J. Labo. Clin. Med., 1960, 56, pp. 777-779.

- 55 - DUNCAN J.T.

Two outbreaks of food poisoning.

Monthly Bull. Min. Health, 1944, 3, pp. 61-63.

- 56 - DUNCAN J.T. et WALKER J.

Staphylococcus aureus in milk of nursing mothers and alimentary canal of their enfants : report to medical Research Council.

J. Hyg., 1942, 42, pp. 474-484.

- 57 - DUNCAN J.T., COLLINS A.M., NEELIN E.M. et ROY T.E.

Nasal carriage of Staphylococcus pyogenes by student Nurses.

Canad. Med. Ass. J., 1957, 77, pp. 1001-1009 (19 référ.)

- 58 - EDWARDS S.J. et RIPPON J.E.

The characters and distribution of certain staphylococci pathogenic for the bovine udder.

J. Comp. Path., 1957, 67, pp. 111-125.

59 - ELEK S. D.

Staphylococcus pyogenes and its relation to disease. E and S Livingstone.
Edit. London 1959.

60 - ESTRADE G.

Contribution à l'étude de l'endémie staphylococcique du nour-
risson au moyen de bactériophages et de l'antibiogramme.
Thèse méd. Bordeaux, 1954.

61 - FABER V. et ROSENDAL K.

Correlation between phage type and hyaluronidase production
of Staphylococcus aureus.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1960, 48, pp. 367-373
(26 référ.)

62 - FAHLBERG W. J. et MARSTON J.

Comparaison of physiological properties of certain phage
typable coagulase-positive staphylococci.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1959, 102, pp. 349-351.

63 - FAIRBROTHER R. W.

Mixed staphylococcal infections. The development of peni-
cillin resistant strains.
Lancet 1956, 1, pp. 716-718.

64 - FAIRBROTHER R. W., PARKER L. et EATON B. R.

The stability of penicillinase-producing strains of Staphylo-
coccus aureus.
J. Gen. Microbiol., 1954, 10, pp. 309-316.

65 - FARRANT J. L. et ROUNTREE P. M.

Electron microscopy of a staphylococcal bactériophage.
J. Gen. Microbiol., 1953, 9, pp. 288-292.

66 - FARRER S. M. et MAC LEOD C. M.

Staphylococcal infections in a general Hospital.
Amer. J. Hyg., 1960, 72, pp. 38-57.

67 - FASQUELLE R.

Eléments de virologie médicale.
Ed. Méd. Flammarion, 2ème éd. 1961.

- 68 - FEKETY F.R., BUCHBINDER L., SHAFFER E.L.,
GOLDBERG S., PRICE H.P., PYLE L.A.

Control of an outbreak of staphylococcal infections among mothers and infants in a suburban Hospital.

Amer. J. Public Health, 1958, 48, pp. 298-310
(33 référ.)

- 69 - FINLAND M.H., HIRSCH H.A. et WALLMARK G.

Pathogenic staphylococci isolated at Boston City Hospital in 1958. Phage types and antibiotic susceptibility.

AMA Arch. Internal Med., 1960, 105, pp. 383-397.

- 70 - FISK R.T.

Studies on staphylococci. I - Occurrence of bacteriophage carriers amongst strains of *Staphylococcus aureus*.

J. Infect. Dis., 1942, 71, pp. 153-160.

- 71 - FISK R.T.

Studies on staphylococci. II - Identification of *Staphylococcus aureus* by means of bacteriophage.

J. Infect. Dis., 1942, 71, pp. 161-165.

- 72 - FISK R.T. et MORDIN O.E.

Studies on staphylococci. III - Further observations on bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*.

Amer. J. Hyg., 1944, 40, pp. 232-238.

- 73 - FOSTER W.D.

Environmental staphylococcal contamination.

Lancet, 1960, 1, pp. 670-673.

- 74 - FOUACE J.

Relation entre la résistance à la pénicilline acquise in vitro et la sensibilité aux phages chez les staphylocoques pathogènes.

Ann. Inst. Pasteur, 1953, 85, pp. 390-394 (14 référ.)

- 75 - FOUACE J. et LUTZ A.

Types bactériophagiques des staphylocoques pathogènes sécréteurs de pénicillinase.

Ann. Inst. Pasteur, 1953, 85, pp. 387-390 (16 référ.).

- 76 - FUSILLO M.H., ROERIG R.N., METZGER J.F., ERNST K.F.

Phage typing antibiotic-resistant staphylococci.

Am. J. Public Health, 1954, 44, pp. 317-322 (15 référ.)

77 - GHITTER L.R. et WOLFSON S.W.

A simplified approach to the phage typing of *Staphylococcus aureus*. I - The use of lyophilized phage.

Amer. J. Clin. Path., 1960, 34, pp. 77-91.

78 - GILLESPIE W.A. et ALDER V.G.

Control of an outbreak of staphylococcal infection in a hospital.

Lancet, 1955, 1, pp. 632-634..

79 - GILLESPIE W.A., ALDER V.G., BRADBEER J.W.,
AYLIFFE G.A. et WYPKEMA W.

Staphylococcal cross infection in surgery : effects of some preventive measures.

Lancet, 1959, 2, pp. 781-784 (15 référ.)

80 - GILLESPIE W.A., POPE R.C. et SIMPSON K.

Pemphigus neonatorum caused by *Staphylococcus aureus* Type 71.

Brit. Med. J., 1957, 1, pp. 1044-1046 (18 référ.)

81 - GILLESPIE W.A., SIMPSON K. et TOZER R.C.

Staphylococcal infection in a maternity Hospital. Epidemiology and control.

Lancet, 1958, 2, pp. 1075-1080 (26 référ.)

82 - GIULOTTI A. et SPANO C.

Phage typing of "*Staphylococcus aureus*" from different sources.

Zlb. Bakt I Abt. Orig., 1961, 181, pp. 242-488.

83 - GORILL R.H.

Studies on lysogeny in staphylococci

J. Gen. Microbiol., 1957, 17, pp. 254-266.

84 - GOSLINGS W.R.O., HIEN T.L. et BOTS A.W.

Infections with antibiotic-resistant staphylococci. II - Results of bacteriophage typing in staphylococci of various origin.

Acta Med. Scand. 1955, 152, pp. 451-458.

85 - GOULD J.C.

Origin of penicillin-resistant "*Staphylococcus pyogenes*".

Nature (Lond.), 1955, 176, pp. 176.

86 - GRÜN L.

Symposion : Staphylokokken-Hospitalismus.
Zlb Bakt I Abdt Orig., 1962, 184, pp. 400-401.

87 - GRÜN L. et PULVERER G.

Ergebnisse einer differenzierung von staphylokokken des
phagtyps "80".
Zschr. Hyg. u. Infekt. Krkh., 1960, 146, pp. 385-396.

88 - HAMON Y.

Les bactériocines.
Med. et Hyg , 1963, 21, pp. 171-173.

89 - HARRISON K.J., BEAVON J. et GRIFFIN E.

The effect of neomycin on phage-typing of Staphylococci.
Lancet, 1959, 1, pp. 908-910 (7 référ.).

90 - HASSAL J.E. et ROUNTREE P.M.

Staphylococcal septicoemia.
Sydney. Lancet, 1959, 1, pp. 213-217 (19 référ.)

91 - HENNESSY R.S.F. et MILES R.A.

Staphylococcus aureus type 80 and human infections in
Uganda.
Brit. Med. J. 1958, 2, pp. 893-895.

92 - HERELLE (d') F.

Le bactériophage : son rôle dans l'immunité.
Masson Edit. Paris, 1921.

91 - HERELLE (d') F.

Le bactériophage et son comportement.
Masson Edit. Paris, 1926.

94 - HOBBS B.C.

A study of the serological type differentiation of Staphylococcus
pyogenes.
J. Hyg., 1948, 46, pp. 222-238.

95 - HOFSTAD T. et VOGELSANG Th. M.

Studies of pathogene staphylococci among the staff in a depart-
ment of medecin and infectious diseases. 2 - Antibigram
determinations.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1960, 48, pp. 149-154.

- 96 - HOFSTAD T. et VOGELSANG T.M.
 Studies of pathogene staphylococci among the staff in a department of medicine and infectious diseases. 3 - Relationship between phage typing and antibiogram.
 Acta Path. Microbiol. Scand., 1960, 48, pp. 155-163, (23 référ.)
- 97 - HOOD A.M.
 Phage typing of "Staphylococcus aureus".
 J. Hyg. 1953, 51, pp. 1-45.
- 98 - HOPRICH P.D. et WHITESIDES J.N.
 Grid branded disposable petri dishes for bacteriophage typing of staphylococci.
 Tech. Bull. Registry Med. technologists, 1959, 29, pp. 177-179.
- 99 - HOWELLS C.H. et JONES H.E.
 Two outbreaks of neonatal skin sepsis caused by Staphylococcus aureus phage type 71.
 Arch. Dis. Child., 1961, 36, pp. 214-216 (13 référ.)
- 100 - HSIE J.Y., GROBMAN S., LANG B. et SMYTH F.
 The size of the various types of Staphylococcus phage.
 Bact. Proc., 1960, May, pp. 84.
- 101 - HURST V. et GROSSMAN M.
 The hospital nursery as a source of staphylococcal disease among families of newborn infants.
 New Eng. J. Med., 1960, 262, pp. 951-957.
- 102 - INTERNATIONAL ASSOCIATION OF MICROBIOLOGICAL SOCIETIES
 International Subcommittee on Phage Typing of Staphylococci 1959. Minutes, 2nd meeting.
 Intern. Bull. Bact. Nomencl. Taxon, 1959, 9, pp. 115-118.
- 103 - ISBISTER C., DURIE E.B., ROUNTREE P.M. et FREEMAN B.M.
 A further study of staphylococcal infection of the newborn.
 Med. J. Aust., 1954, 2, pp. 897-900 (10 référ.)
- 104 - ISHIHARA K., TANAKA A. et TAJIMA S.
 Phage typing of staphylococci from pyogenic lesions and carriers in and outside the hospital.
 Japan J. Microbiol., 1959, 3, pp. 427-442.

- 105 - JACKSON G.G., DOWLING H.T. et LEPPER M.H.
 Bacteriophage typing of staphylococci. I - Technique and patterns of lysis.
 J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, pp. 14-28.
- 106 - JACKSON G.G., DOWLING H.T. et LEPPER M.H.
 Bacteriophage typing of staphylococci. III - Relationship to antibiotic sensitivity and resistance.
 J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, pp. 41-50.
- 107 - JESSEN O., FABER V., ROSENDAL K. et ERIKSEN K.R.
 Some properties of Staphylococcus aureus, possibly related to pathogenicity. 1 - A study of 446 strains from different types of human infection.
 Acta path. Microbiol. Scand., 1959, 47, pp. 316-326.
- 108 - JESSEN O., FABER V., ROSENDAL K. et ERICKSEN K.R.
 Some properties of Staphylococcus aureus, possibly related to pathogenicity. 2 - In vitro properties and origin of the infecting strains correlated to mortality in 190 patients with Staphylococcus aureus bacteremia.
 Acta path. microbiol. Scand., 1959, 47, pp. 327-335
 (30 référ.)
- 109 - KARSKA B., KOZAK W., NARBUTOWICA B. et STALARSKA A.
 The lysogenicity of staphylococci isolated in Poland.
 J. Gen. Microbiol., 1960, 23, pp. 577-581.
- 110 - KNIGHT V. et HOLZER A.R.
 Studies on staphylococci from hospital patients. I - Predominance of strains of group III phage patterns which are resistant to multiple antibiotics.
 J. Clin. Invest., 1954, 33, pp. 1190-1198.
- 111 - KOCH M.L., KASTENSEN L.M. et RESNICK A.
 Report on commonly occurring phage patterns in a hospital in which staphylococcal infections are endemic.
 Antibiotic Chemother, 1959, 9, pp. 409-415.
- 112 - KOCK M.L., LEPLEY D. Jr., SCHROEDER C.M. et SMITH M.B.
 Study of staphylococcic infections occurring on a surgical service.
 J.A.M.A., 1959, 169, pp. 99-105.

113 - KOCH M.L., RESNICK A. et MACK R.

Incidence and drug-resistance of four phage types of hospital established strains of *Staphylococcus aureus*.
Antibiotic Chemother., 1961, 11, pp. 284-288.

114 - KUNDSIN R.B., WALTER C.W., IPSEN J. et BRUBAKER M.D.

Ecology of staphylococcal disease.
J. Am. Med. Ass., 1963, 185, pp. 159-162 (7 référ.).

115 - LACHOWICZ M. et LANGHEINIG C.

Staphylococcus phages types from cases of disease and carriers.
Med. dosw. mikrobiol., 1962, 14, pp. 11-15.

116 - LACHOWICZ T. et ROMANOWSKI T.

Bacteriophage characteristics of the staphylococcal carrierstate in children.
Med. dosw. Mikrobiol., 1959, 11, pp. 213-220.

117 - LAPEYRE-MENSIENAC P.

Thèse, Fac. Pharm. Bordeaux, 1950.

118 - LAURELL G. et WALLMARK G.

Studies on *Staphylococcus aureus pyogenes* in a children's hospital. I - Incidence in patients and staff.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1953, 32, pp. 424-431.

119 - LAURELL G. et WALLMARK G.

Studies on *Staphylococcus aureus pyogenes* in a children's hospital. III - Results of phage typing and tests for Penicillin resistance of 2.474 strains isolated from patients and staff.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1953, 32, pp. 438-447
(26 référ.)

120 - LEVI DELLA VIDA B.

Studi sulla tipizzazione batteriofagica di "*Micrococcus pyogenes*" azione dei fagi latenti dei uppi di propagazione.
G. Microbiol., 1957, 4, pp. 138-150.

121 - LEVY E., RIPPON J.E. et WILLIAMS R.E.O.

Relation of bacteriophage pattern to some biological properties of staphylococci.
J. Gen. Microbiol. 1953, 9, pp. 97-100.

122 - LIDWELL Om.

Apparatus for phage typing of "Staphylococcus aureus".
Monthly Bull. Min. Health, 1959, 28, pp. 49-52.

123 - LOWBURY E.J.L. et HOOD A.M.

The acquired resistance of Staphylococcus aureus to bacteriophage.
J. Gen. Microbiol., 1953, 9, pp. 524-535.

124 - MA P. et MANDLE R.J.

Phage typing of "nontypable" strains of Staphylococcus aureus.
Bact. Proc., 1961, pp. 111.

125 - MAC CLURE W.B. et MILLER A.M.

Identification of identical strains of staphylococci in food poisoning and other infections by bacteriophage typing.
Canad. med. ass. J., 1946, 55, pp. 36-39.

126 - MAC DONALD S. et TIMBURY M.C.

Unusual outbreak of staphylococcal postoperative wound infection.
Lancet, 1957, 2, pp. 863-864 (10 référ.)

127 - MAC GUINNESS F.G. et MUSGROVE G.S.

An epidemic of puerperal mastitis.
Canad. Med. Ass. J., 1949, 61, pp. 356-361.

128 - MAC LEAN S.J.

Bacteriophage typing of strains of Staphylococcus aureus in South Australia.
Med. J. Aust., 1956, 1, pp. 53-57.

129 - MAC LEAN S.J.

The isolation and characteristics of bacteriophages from staphylococci of animal origin.
Aust. J. Exp. med. Sci., 1951, 29, pp. 221-231.

130 - MAKELA P.

Studies on "Staphylococcus aureus" in Helsinki. The distribution of phages types and antibiograms, and their association with certain other characteristics.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 1960, 38, pp. 1-85.

131 - MARCUSE K.

Ueber phagendiagnostik Innerhalb der Paratyphusgruppe Innerhalb.

Zbl. Bakt., 1934, 131, pp. 49-54.

132 - MARCUSE K.

Ueber Typhusdiagnostik mit spezifischen Bakteriophagen nach Sonnenschein.

Zbl. Bakt., 1934, 131, pp. 206-211.

133 - MARKUSE I. et RISCHE H.

Diskussions Bemerkung auf dem IV internat. Colloquium über Fragen der Lysotypie.

Wernigerode, 1960.

134 - MATEJOVSKA V.

Bacteriophagentypisierung des "Staphylococcus aureus".

Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1957, 168, pp. 553-557.

135 - MATEJOVSKA V. et JELINEK J.

Beitrag zur Frage der Standardisierung des Lysotypie von "Staphylococcus aureus".

Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1958, 171, pp. 584-589.

136 - MENOLASCINO N. J.

Tetrazolium chloride as an indicator in bacteriophage typing of staphylococci.

Tech. Bull. Registry Med. Technologists, 1959, 29, pp. 192-193.

137 - MEYER W.

Die endemische Verbreitung von Staphylokokken in Entbindungsanstalten.

Zbl. Bakt. I Orig., 1957, 168, pp. 542-552 (38 référ.)

138 - MEYER W. et RISCHE H.

Epidemiologische Betrachtungen zur Variabilität von Staphylococcus aureus.

Zbl. Bakt. I Orig. 1960, 178, pp. 156-166 (18 référ.)

139 - MILCH H.

Isolation of new staphylococcus phages and their use in phage typing.

Acta. Microbiol. Acad. Sci. Hung 1960, 7, pp. 419-432.

- 140 - MILCH, H., KALMAN, E. et BARANYAI, P.

Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Pathogenität, und Phagenbild von Staphylokokken. Stämmen aus dem Material eines Kinderkrankenhauses

Zbl.Bakt. I. Abt. Orig. 1961, 183, pp.325-340 (36 refer.)

- 141 - MILES, A.A., WILLIAMS, R.E.O., & CLAYTON COOPER B.

The carriage of Staphylococcus (pyogenes) aureus in man and its relation to wound infection.

J. Path. Bact. 1944, 56, pp.513-524

- 142 - MONACI

Ricerche sulla tipizzazione fagica di un gruppo di staphylococchi enterotossici.

Boll. Ist. suroter Milan 1953, 32, pp.362-367

- 143 - MONRO, J.A. et MARKHAM, N.P.

Staphylococcal infection in mothers and infants.

Lancet, 1958, 2, pp.186-190, (21 refer.)

- 144 - MOORE, B.

A new screen test and selective medium for the rapid detection of epidemic strains of staphylococcus aureus.

Lancet, 1960, 2, pp.453-458 (12 refer.)

- 145 - NICOLLE, P.

La lysotypie. Dans Dumas J. et les chefs de service de l'Institut Pasteur. Bactériologie Médicale, Flammarion Edit.

- 146 - NICOLLE P.

Le bactériophage. Dans Gastinel P. Précis de Bactériologie Médicale, Masson Edit. 1957

- 147 - NICOLLE, P.

Les bactériophages et la lysotypie. Traité de biologie Appliquée. 1963, Tome II, pp.393-429

- 148 - NICOLLE, P., et LE MINOR, L. et S.

La lysotypie de quelques entérobactériacées. Ses bases théoriques et son intérêt en bactériologie et en épidémiologie.

Rev. Hist. Med. 1955, 3, pp. 1 - 12

149 - OEDING, P.

Immuno chemical studies of staphylococcal polysaccharides.
I - Methods for extraction and purification.
Acta Path. Microb. Scand. 1954, 35, pp.484-494 (13 refer.)

150 - OEDING, P.

Immuno chemical studies of staphylococcal polysaccharides
II - The immunological properties of autoclaved extrats.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1955, 37, pp.116-120

151 - OEDING, P. et VOGELSANG, T.M.

Staphylococcal studies in hospital staffs.
V - Comparaison between serological typing and phage typing
Acta Path. Microbiol. Scand. 1954, 34, pp.47-56 (10 refer.)

152 - OEDING, P. et WILLIAMS, R.E.O.

The type classification of staphylococcus aureus : a comparai-
son of phage typing with serological typing.
J. Hyg. 1958, 56, pp.445-454

153 - ORTEL, S.

Die Phagentypen bei Penicillinempfindlichen, Penicillinre-
sistenten und mehrfach antibiotikaresistenten Staphylokokken
Zbl. Bakt, I Abt. Orig. 1958, 172, pp.44-53

154 - ORTEL, S.

Lysotypie von "staph aureus" zur klärung epidemiologischer
Zusammenhänge bei durch Fischkonserven hervorgerufenen
staphylokokken nahrungsmittelvergiftungen
Z. Hyg. Infekt. Kr. 1958, 144, pp.407-424

155 - OSWALD, E.J., et REEDY, R.J.

A technic for the bacteriophage of staphylococci.
Antibiotic. Chemother. 1954, 4, p.574

156 - PAGE, M.I., KAZEMI, K.M. et HAUN, C.V.Z.

The epidemiology of penicilline-resistant staphylococci in
a rural community.
Am. J. Public Health, 1962, 52, p.1302-1308

157 - PAN Y.L. et BLUMENTHAL, H.J.

Correlation between acid phosphatase and coagulase produc-
tion or phage type of staphylococcus aureus.
J. Bact. 1961, 82, p.124-129

- 158 - PAPA VASSILIOU, J. et OBIGER G.

Über das vorkommen und das phagenbild von koagulase positiven staphylokokken in milch.

Zbl. Bakt. J. abt Orig. 1959, 175, p. 505-519

- 159 - PARKER, M. T. et KENNEDY J.

The source of infection in pemphigus neonatorum

J. Hyg. 1949, 47, p. 213-219

- 160 - PEARL, M. et MANDLE, R J

Phage typing of "non typable" strains of staphylococcus aureus

Bact. Proc. 1961, p. 111

- 161 - PILLET J.

Au sujet des souches de référence utilisées comme souches types I, II et III - dans l'étude sérologique des staphylocoques
Ann. Inst. Pasteur (Sous-*pres*se)

- 162 - PILLET, J., CALMELS, J. ORTA B. et CHABANIER G.

Etude comparée du type sérologique, de la sensibilité aux bactériophages et de l'antibiogramme de 201 souches de staphylocoques isolés par prélèvements systématiques chez le nourrisson.

Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, p. 309-319

- 163 - PILLET, J., MERCIER P., et ORTA B

Recherches sur les agglutinines hétérologues des sérums anti-staphylococciques. I - utilisation d'une méthode d'absorption quantitative.

Ann. inst. Pasteur, 1952, 82, pp. 465-470

- 164 - PILLET, J. et ORTA B.

Recherches sur les agglutinines hétérologues des sérums antistaphylococciques. II - Etude de l'agglutination par les sérums bruts.

Ann. Inst. Pasteur 1952, 82, 488-492

- 165 - PILLET, J. ORTA B., FOUCAUD, M. et PERRIER M.

Etude sérologique de 559 souches de staphylocoques pathogènes isolées en France. Répartition et fréquence relative des différents types.

Ann. Inst. Pasteur, 1961, 100, p. 713-724 (7 réf.)

- 166 - PILLET J., ORTA, B., PERRIER, M. et CORRIERAS F.

Etude sérologique de 289 souches de staphylocoques pathogène:

isolées de laits de vaches et de brebis.

Ann. Inst. Pasteur, 1962, 103, p.716-727 (10 refer.)

167 - POHN, H. P.

Die spezifität der typenphagen für die einzelnen staphylokokken gruppen.

Zbl. Bakt I Abt. Orig. 1957, 168, p.533-541

168 - POPOVICI, M., NESTORESCO, N. CHEPTEA, A. NOVAC S. et ALEXANCO E.

La lysotypie des staphylocoques par rapport à leurs caractères de pathogénicité.

Arch. roum. Path. exp. Microbiol. 1957, 16, p.269-277

169 - RANFT-HAUSSLER et POHN H. Ph

Beobachtungen über die Ausbreitung von staphylokokken mastitiden in einer geburtshilflichen klinik.

Dtsch. Med. Wschr. 1959, 84, pp.817-820

170 - RAVENHOLT, R. T.

History, epidemiology and control of staphylococcal disease in seattle.

Am. J. Public Health, 1962, 52, p.1796-1809

171 - RAVENHOLT, R. T. et LA VECK, G. D.

Staphylococcal disease : an obstetric, pediatric, and community problem.

Am. J. Public Health, 1956, 46, pp.1287-1296

172 - RIPPON, J. E.

A new serological division of staphylococcus aureus bacteriophages group G.

Nature 1952, 170, pp.287

173 - RIPPON, J. E.

The classification of bacteriophages lysing staphylococci.

J. hyg. 1956, 54, p.213-226

174 - RIPPON, J. E. et VOGELSANG, T. M

Carriage of pathogenic staphylococci in the upper respiratory tract of children.

Acta Path. Microbiol. Scand. 1956, 39, pp.284-296 (9 refer.)

175 - RISCHE, H.

A colloquium über fragen der lysotypie, wernigerode 1957 Tagungsbericht, S. 66

176 - ROODYN, L.

Staphylococcal infections in general practice.
British medical J., 1954, 2, pp.1322-1325 (13 refer.)

177 - ROSENBLUM, E.D. et DOWELL, C.E.

Lysogeny and bacteriophage typing in coagulase positive staphylococci.
J. Infect. Dis. 1960, 106, pp.297-303

178 - ROSENBUM E.D., et JOCKSON, J.L.W.

Lysogenic conversion of staphylococcal strains of 80/81 and related phage types.
Texas, rept. Biol. Med. 1960, 18, pp.654-661 (10 refer.)

179 - ROSENBLUM E.D., et JACKSON, J.L.W.

Correlation of pigmentation and bacteriophage sensitivity in coagulase positive staphylococci
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1957, 96, pp.687-690

180 - ROUNTREE, P.M.

Staphylococcal bacteriophages. I - The effect of penicilline on staphylococcal bacteriophages.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1947, 25, pp. 9 - 15

181 - ROUNTREE, P.M.

Staphylococcal bacteriophage. II - Bacteriophage absorption by staphylococci.
Aust. J; Exper. Biol. Med. Sci. 1947, 25, pp.203-212

182 - ROUNTREE, P.M.

The phenomenon of lysogenicity in staphylococci
J. Gen. Microbiol. 1949, 3, pp.153-163

183 - ROUNTREE, P.M.

The serological differentiation of staphylococcal bacteriophages.
J. Gen. Microbiol. 1949, 3, pp.164-173

184 - ROUNTREE, P.M.

The role of certain electrolytes in the adsorption of staphylococcal bacteriophages
J. Gen. Microbiol. 1951, 5, pp.673-680

185 - ROUNTREE, P.M.

Bacteriophage typing of staphylococci isolated in Australia.
Lancet, 1953, 1, pp.514-516 (7 réfer.)

186 - ROUNTREE, P.M.

Epidemiology and control of staphylococcal infections of the newborn.
Med. J. Austr. 1955, 2, pp.646-647

187 - ROUNTREE, P.M.

Variations in a related series of staphylococcal bacteriophages.
J. Gen. Microbiol. 1956, 15, p.266-279

188 - ROUNTREE, P.M.

Changes in the phage typing patterns of staphylococci following lysogenization
J. Gen. Microbiol. 1959, 20, 620-633

189 - ROUNTREE, P.M. et ASHESHOV E.H.

Further observations on changes in the phage typing pattern of phage type 80/81, staphylococci
J. Gen. Microbiol. 1961, 26, pp.111-122

190 - ROUNTREE, P.M. et BARBOUR, R.G.H.

Nasal carrier rates of staphylococcus pyogenes in hospital nurses.
J. Path. Bact. 1951, 63, pp.313-324

191 - ROUNTREE, P.M. et BEARD, M.A.

Further observations on infection with phage type 80 staphylococci in Australia.
Med. J. Aust. 1958, 2, pp.789

192 - ROUNTREE, P.M. et FREEMAN, B.M.

Infections caused by a particular phage type of staphylococcus aureus.
Med. J. Aust. 1955, 2, pp. 157-161.

193 - RUYS, A.C.

Some epidemiological aspects of the spread of "staphylococcus pyogenes."
Docum. Med. geogr. trop. 1956, 8, pp.237-242

194 - RUYS, A.C. et BORST, J.

A new method of the reporting of phage patterns of "staphylococcus aureus".

Antonie v. Leewenhoek, 1959, 25, pp.237-240

195 - SUKURAI, N., UPDYKE, E.L., NAHMIAS, A.J. et GERHARDT, M.R.

Laboratory observations on the lysogenic properties of hospital staphylococci and their possible epidemiological implications.

Am. J. Public Health. 1961, 51, pp.566-575

196 - SAINT MARTIN, M., CHAREST, G. et DESRANLEAU, J.M.

Bacteriophage typing in investigations of staphylococcal food poisoning outbreaks.

Canad. J. Public. Health, 1951, 42, pp.351-358, (24 refr.)

197 - SCHMIDT, J.

Über die differenzierung des "staphylococcus aureus" und den wert der lysotypie bei der aufklärung epidemiologischer. Zusammenhänge von staphylokokken Infektionen, insbesondere mastitisserkrankungen.

Arch. Hyg. (Berl.) 1960, 144, pp.17-31

198 - SCHMIDT, J.

Ein beitrag zur aufklärung epidemiologischer zusammenhänge bei staphylokokkeninjectionen.

Med. Klin. 1960, 55, pp.258-260

199 - SCHMIDT, J.

Untersuchungen über staphylokokken doppelinfektionem,

Zbl. Bakt. Parasit. Inf. Hyg. 1962, 185, pp.41-46 (54 refer.)

200 - SCHMIDT, B et LENK V

Beobachtungen über die beziehungen zwischen antibiotika-resistenz und phagenhild bei pathogenen staphylokokken.

Zbl. Bakt, I Abt. Orig. 1958, 171, pp.590-600 (71 refer.)

201 - SETO, J.T. et WILSON, J.B.

Bacteriophage typing of micrococci of bovin origin.

Am. J. Vet. Res. 1958, 19, pp.241-246

202 - SHAFFER, T.E., BALDWIN, J.N., RHEINS, M.S. et SYNVESTER, R.F.

Staphylococcal infections in newborn infants. I - Study of an epidemic among infants and nursing mothers.

Pediatrics. 1956, 18, pp.750-760 (26 référ.)

- 203 - SHAFFER, T.E. SYLVESTER, R.F. BALDWIN, J.N., RHEINS M.S.
Staphylococcal infections in newborn infants. II - Report of 19 epidemics caused by an identical strain of staphylococcus pyogenes.
Am. J. Public Health, 1957, 47, pp.990-994
- 204 - SHERMAN, A.J.
Puerperal breast abscess. I - Report of outbreak at Philadelphia general hospital.
Obst. Gynec. 1956, 7, pp.268-273
- 205 - SHERMAN, A.J., PORTER, H.C., EISENBERG, G.M.
Puerperal breast abscess. II - Epidemiologic factors in hospital acquired infection.
Obs. Gynec. 1956, 8, pp.81-87
(16 refer.)
- 206 - SHINEFIELD, H.R., RIBBLE, J.C., BORIS M. et EICHENWALD, H.F.
Bacteriol interference : its effect on nursery acquired infection with staphylococcus aureus. I - Preliminary observations on artificial colonization of newborns.
Am. J. Dis. Child. 1963, 105, pp.646-654 (19 refer.)
- 207 - SHINEFIELD, H.R., SUTHERLAND, J.M., RIBBLE, J.C. et EICHENWALD, H.F.
Bacteriol Interference : its effect on nursery acquired infection with staphylococcus aureus. II - The ohio epidemic AM J. Dis. Child. 1963, 105, pp.655-662 (4 réfer.)
- 208 - SHINEFIELD, H.R., MORIS, M., RIBBLE, J.C., CALE, E.F. et EICHENWALD, H.F.
Bacteriol. Interference : its effect on nurserey acquired infection with staphylococcus aureus. III - The Georgia epidemic.
Am. J. Dis. Child. 1963, 105, pp.663-673 (6 refer.)
- 209 - SHINEFIELD, H.R., BORIS M. et SUTHERLAND, J.M.
Bacteriol interference :its effect on nurserey acquired infection with staphylococcus aureus.V - An analysis and interpretation,
Am. J. Dis. Child. 1963, 105, pp.683-688 (18 refer.)

- 210 - SHOOTER, R.A., SMITH, M.A., GRIFFITHS, J.D., BROUN M.E.A., WILLIAMS, R.E.O., RIPPON, J.E. et JEVONS, M.P.

Spread of staphylococci in a surgical ward Brit. Med. J. 1958, 1, pp.607-613

- 211 - SMITH, H.W.

Investigations of the typing of staphylococci, by means of bacteriophage I - The origin and nature of lysogenic strains J. Hyg. 1948, 46, pp.74-81

- 212 - SMITH, H.W.

Investigations of the typing of staphylococci, by means of bacteriophage. II - The significance of lysogenic strains in staphylococcal type designation.
J. Hyg. 1948, 46, pp.82-89

- 213 - SMITH, W.

The typing of staphylococci of animal origin by the bacteriophage method.
J. Comp. Path. Therap. 1948, 58, pp.179-188

- 214 - SMITH, R.T.

The role of a chronic carrier in an epidemic of staphylococcal disease in a newborn nursery.
A.M.A. J. Dis. Child. 1958, 95, pp.461-468

- 215 - SMITH, W.W., JAMES G.A., MINER, M.L., BLOMMER, E et JENSEN, M.L.

A phage typing system for staphylococci from turkeys with synovitis.
Am. J. Vet. Res. 1961, 22, pp.388-390 (8 références)

- 216 - STENDERUP, A., BACH, A., PEDERSEN, G.T. et ROSENDAL K.

A staphylococcal epidemic in maternity hospital.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1959, 45, pp.95-106 (14 ref.)

- 217 - STINEBRING, W.A., BASS, J.A. et REDMOND, R.

A study of a hospital outbreak of staphylococcal infections.
II - Phage typing and virulence studies.
Bac. Proc. 1957, May pp.97

218 - TARR, H.A.

Mechanical aids for the phage-typing of "staphylococcus aureus".

Monthly Bull. Min. Health, 1958, 17, pp.64-72

219 - THATCHER, F.S. et SIMON, W.

A comparative appraisals of the properties of "staphylococcus" isolated from sites and from dairy products.

Canad. J. Microbiol. 1956, 2, pp.703-713

220 - THEODOROVICI, G.

Recherche sur la résistance aux A.B. et sur la lysotypie des staphylocoques pathogènes.

Med. Hyg. 1959, 17, p.468

221 - THOMSON, M.E.M. et GILLESPIE, W.A.

Nasal carriage of staphylococcus aureus by nurses.

J. Bact. Path. 1958, 75, pp.351-355

222 - TIMBURY, M.C., WILSON, T.S., HUTCHISON, J.G.P. et COVAN, A.D.T.

A staphylococcus type 80 epidemic in a maternity hospital
Lancet 1958, 2, pp.1081-1084, (26 refer.)

223 - TORHEIM, B.J.

A method for the phage typing of staphylococci

Acta Path. Microbiol. Scand.1960, 49, pp.397-400

224 - TROISIEME SYMPOSIUM BRISTOL

Antibiothérapie moderne des staphylococcies.

Paris, Mai 1963, Oberthur Ed.

225 - TWORT, F.W.

An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses

Lancet 1915, 189, pp.1241-1243

226 - VACZI, L., JENEY, E., et CEDER, L.

The relation of surface properties and antibiotic resistance in staphylococcus aureus. I - Phage typing of polyresistant staphylococcus aureus strains.

Acta Microbiol. Acad. Sci? 1959, 6, pp.249-255

227 - VIEU, J.F.

Intérêt des bactériophages dans le traitement des staphylococcies.

Ve Médicale, 1961, 42, pp. 823-829.

- 228 - VIEU, J.F., CROISSANT, O. et DAUGUET, C.

Sur la morphologie du bactériophage TWORT au microscope électronique.

C.R. acad. Sc. Paris, 1963, 257, pp.553-555

- 229 - VOGEL, R.A., TROTTER, Y.J., SHINABERGER, J.H. et MAC CROAN, J.E.

The genesis and spread of a hospital staphylococcal epidemic on an adult medical ward.

New-Engl. J. Med. 1959, 261, pp.1301-1309

- 230 - VOGELSANG, T.M.

Staphylococcal studies in hospital staffs. III - Bacteriophage typing. Acta Path. Microbiol. Scand. 1959, 33, pp.435-448 (18 refer.)

- 231 - VOGELSANG, TM.

Carriage of phage patterns of pathogenic staphylococci in medical students.

Acta path. Microbiol. Scand. 1958, 43, pp.196-210 (26 refer.)

- 232 - VOGELSANG, T.M. et BOE, J.

A long term staphylococcal study.

Acta Path. Microbiol. Scand. 1962, 54, pp.225-240, (21 refer.)

- 233 - VOGELSANG, T.M. et HAALAND, H.

Studies of pathogenic staphylococci in a upper respiratory tract of members of hospital staff. 2 - Antibigram determinations.

Acta path. Microbiol. Scand. 1959, 45, pp.77-94

- 234 - VOGELSANG, T.M. et HAALAND, H.

Studies of pathogenic staphylococci in the upper respiratory tract of members of hospital staff. 3 - Bacteriophage typing.

Acta path. Microbiol. Scand. 1959, 45, pp.281-294 (15 réf.)

- 235 - VOGELSANG, T.M. et HAALAND, H.

Studies of pathogenic staphylococci in the upper respiratory tract of members of hospital staff. 4 - Phage groups and phage patterns of antibiotic resistant staphylococcal strains.

Acta. Path. Microbiol. Scand. 1959, 45, pp.295-308 (15 ref.)

- 236 - VOGELSANG, T.M. et OSTERVOLD, B.

The stability of staphylococcal phage typing.

Acta path. Microbiol. Scand. 1959, 47, pp. 364-372 (4 réf.)

- 237 - VOGELSANG, T.M., WORMNES et OSTERVOLD, B.

Correlation between staphylococcal phage groups and some staphylococcal enzymes demonstrated by simple methods.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1962, 54, pp.218-314 (16 réf.)

- 238 - WAHL, R.

Modification profonde (Mutation) ? d'un staphylocoque sous l'influence du bactériophage.
Ann. Inst. Pasteur 1946, 72, pp.277-282

- 239 - WAHL, R.

Les types réactionnels des souches vis-à-vis des phages et leurs variantes.
Ann. Inst. Pasteur, 1952, 83, pp.464-477 (4 réf.)

- 240 - WAHL, R.

Les réactivités des souches bactériennes vis-à-vis des phages. Méthodes d'évaluation.
Ann. Inst. Pasteur 1952, 83, pp.653-665 (6 réf.)

- 241 - WAHL, R.

La semi-résistance aux bactériophages.
Ann. Inst. Pasteur, 1953, 84, pp.51-59 (5 réf.)

- 242 - WAHL, R. et BLUM-EMERIQUE, L.

Thymol, bactéries et bactériophages.
Ann. Inst. Pasteur, 1949, 77, pp.561-580, (7 réf.)

- 243 - WAHL, R. et BLUM-EMERIQUE L.

Ralentissement de l'adsorption sur les bactéries et blocage de la synthèse des phages par certaines concentrations de phosphate.
Ann. Inst. Pasteur, 1951, 80, pp.155-164 (10 réf.)

- 244 - WAHL, R. et FOUACE, J.

Sur les principes de classification de staphylocoques pathogènes par la méthode des phages.
Ann. Inst. Pasteur, 1952, 82, pp.542-555 (12 réf.)

- 245 - WAHL, R. et FOUACE, J.

Isolement et emploi des phages nouveaux pour identifier les souches des staphylocoques pathogènes insensibles aux phages classiques.
Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, pp.161-168 (8 réf.)

246 - WAHL, R. et FOUACE, J.

A propos des techniques d'identification des staphylocoques pathogènes par les phages. I - Opération préliminaire et modification proprement dite.

Ann. Institut Pasteur, 1954, 87, pp. 159, 168 (6 réfé.)

247 - WAHL R. et FOUACE, J.

A propos des techniques d'identification des staphylocoques pathogènes par les phages. II - choix d'une méthode de dilution des phages. Etude des fausses réactions produites par les lysats.

Ann. Inst. Pasteur, 1954, 87, pp. 279-286 (4 réfé.)

248 - WAHL, R. et FOUACE, J.

Modification des "types" de staphylocoque par perte du prophage ou par lysogénisation.

Zbl. Bakt. I abt. Orig. 1958, 171, pp. 573-583 (6 refer.)

249 - WAHL, R., et FOUACE, J.

Mutations d'une souche de staphylococcus aureus vers la résistance à l'érythromycine avec perte de prophages.

Ann. Inst. Pasteur, 1961, 100, pp. 553-568 (7 réfé.)

250 - WAHL, R. et JOSSE GOICHOT, J.

Bactériostase et bactériolyse des bactéries dites phago-résistantes par des lysats bactériophagiques riches en produit bactérien.

C.R. acad. Sc. Paris 1950, 230, pp. 1225-1227

251 - WAHL, R. et JOSSE GOICHOT, J.

Le facteur bactériostatique des lysats bactériophagiques

C.R. acad. Sc. Paris 1950, 230, pp. 1703-1704.

252 - WAHL, R. et LAPEYRE-MENSIGNAC, P.

L'identification des staphylocoques par les bactériophages.

I - Application aux staphylococci cutanées récidivantes.

Ann. Inst. Pasteur 1950, 78, pp. 353-364 (7 réfé.)

253 - WAHL R. et LEPEYRE-MENSIGNAC, P.

L'identification des staphylocoques par les bactériophages.

II - Essai de classification des staphylocoques par la méthode des phages.

Ann. Inst. Pasteur, 1950, 78, pp. 765-777 (11 réfé.)

254 - WALLACE, G. D.

Bacériophage type 80/81 staphylococcal infection in human beings associated with mastitis in Dairy Cattle
Am. J. Public. Health, 1962, 52 pp. 1309-1317

255 - WALLMARK, G.

Bactériophage typing of staphylococcus aureus pyogenes.
 I - A report of the method and some experimental results.
Acta path. Microbiol. Scand. 1954, 34, pp. 57-67 (19 réf.)

256 - WALLMARK, G

Bactériophage typing of staphylococcus aureus pyogenes.
 II - An analysis of strains isolated from purulent lesions in hospitalized patients, including sensitivity tests to antibiotics.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1954, 34, pp. 497-508 (12 ref.)

257 - WALLMARK, G

Bacteriophage typing of staphylococcus aureus pyogenes.
 III - An analysis of strains isolated from purulent lesions in outpatients including sensitivity tests to antibiotics.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1954, 34, pp. 577-584 (9 réf.)

258 - WALLMARK, G

Bacteriophage typing of staphylococcus aureus pyogenes.
 IV - An analysis of strains isolated from the upper respiratory tract of infants in a maternity hospital.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1954, 34, pp. 585-590, (13 ref.)

259 - WALLMARK, G, et FINLAND, M.

New phages active against staphylococci that are resistant to the conventional phage Set.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1961, 106, pp. 73-78

260 - WALLMARK, G. et FINLAND, M.

Studies on staphylococci of phage type "80/81"
Am. J. Med. Sci. 1961, 242, pp. 279-285

261 - WALLMARK, G et LAURELL, G

Phage typing of "staphylococcus aureus". Some bacteriological and clinical observations.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1952, 30, pp. 109-114 (10 réf.)

262 - WEBB, J. F.

Newborn infections and breast abscesses of staphylococcal origin.
 Canad. Med. Ass. J. 1954, 70, pp.382-388

263 - WELSCH, M.

Induction lysogénique aux ultraviolets chez Staphylococcus aureus.
 C.R. Soc. Biol. (Paris) 1952, 146, pp.1271-1275

264 - WELSCH, M., CAVALLO, G. et CANTELMO, P.

Induction lysogenique chez micrococcus pyogenes aureus.
 Rev. Belge Path. 1953, 22, pp.241-305

265 - WENTWORTH, B. B.

Bacteriophage typing of the staphylococci.
 Bact. Rev. 1963, 27, pp.253-272

266 - WENTWORTH, F. H., MILLER, A. L et WENTWORTH, B. B.

Hospital acquired staphylococcal disease and the community.
 Public Health rep. 1958, 73, pp.1092-1095

267 - WHITE, A. C., FOSTER, F. et KNIGHT V.

Propagation of staphylococcal phages in liquid medium.
 Antibiotic chemother. 1958, 9, pp.81-86

268 - WILLIAMS, R. E. O.

Skin and nose carriage of bacteriophage types of staphylococcus aureus.
 J. Bact. Path. 1946, 58, pp.259-268

269 - WILLIAMS, R. E. O.

Epidemic staphylococci.
 Lancet 1959, I, pp.190-195 (66 refer.)

270 - WILLIAMS, R. E. O. et RIPPON, J. E.

Bacteriophage typing of "staphylococcus aureus"
 J. Hyg. 1952, 50, pp.320-353 (34 ref.)

27 - WILLIAMS, R. E. O. et RIPPON J. E.

Bacteriophage typing of strains of staphylococcus aureus from various sources.
 Lancet 1953, 1, pp.510-514 (12 ref.)

- 272 - WILLIAMS, S. et TIMMINS, C.

An investigation of the source of staphylococcal infection in acute ostéomyelitis.
Med. J. Aust. 1938, 2, pp.687-689

- 273 - WILSON, G.S. et ATKINSON, J.D.

Typing of staphylococci by the bacteriophage method.
Lancet, 1945, 1, pp.647-658

- 274 - WOLFSON, S.W., et GHITTER, L.R.

A simplified approach to the phage typing of staphylococcus aureus. II - A mechanical adjunct to the typing procedure.
Am. J. Clin. Path. 1960, 34, pp.92-94

- 275 - WORMS, R.

L'infection staphylococcique.
Flammation Edit. 1960

- 276 - WORMALD, P.J.

Multiple endemic substrains of "staphylococcus pyogenes" phage type 80. Monthly bull. Min. Health. 1961, 20, pp.59-62

- 277 - WYSHAM, D.N., MULHERN, M.E. NAVARRE, G.C., LA VECK G.D., KENNAN, A.L. et GIEDT, W.R.

Staphylococcal infections in a obstetric unit. I - Epidemiologic studies of pyoderma neonatorum
New-Eng. J. Med. 1957, 257, pp.295-303

- 278 - WYSHAM, D.N., MULHERN, M.E., NAVARRE, G.C. LA VECK, G.D., KENNAN, A.L. et GIEDT, W.R.

Staphylococcal infections in a obstetric unit. II - Epidemiologic studies of perpueral mastitis.
New Eng. J. Med. 1957, 257, pp.304 - 306

- 279 - ZIERDT, C.H., FOX, F.A. et NORRIS, G.F.

A multiple syringe bacteriophage applicator.
Am. J. Clin. Path. 1960, 33, pp.233-237

- 280 - ZIERDT, C.H. et MARSH, H.H.

The optimal single phage concentration for the typing of staphylococcus aureus.
Bact. Proc. 1961, pp.111

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS :	1
INTRODUCTION :	9
CHAPITRE I - HISTORIQUE.....	11
CHAPITRE II - LYSOTYPIE DES STAPHYLOCOQUES	15
I - Techniques :	15
A - Méthode de WILSON & ATKINSON	
B - Méthode de WAHL & FOUACE	
C - Choix des phages	
II - Réalisation pratique. :	23
- Milieux utilisés	
- Titrage des phages	
- Multiplication des phages	
- Conservation des lysats	
- Lysotypie proprement dite	
III - Interprétation..	26
CHAPITRE III - APPLICATION EN EPIDEMIOLOGIE	29
A - Recherche d'une identité entre des souches isolées de sites différents d'un même individu.	
B - Recherche d'une identité entre des souches isolées chez des individus différents d'une même collectivité.	
1 - Intoxications alimentaires,	
2 - Infections pyogènes :	
a - Infections familiales	
b - Infections hospitalières.	
CONCLUSIONS :	43
BIBLIOGRAPHIE	

